



PCT/JP 2004/000617  
23.1.2004

日 本 国 特 許 庁  
JAPAN PATENT OFFICE

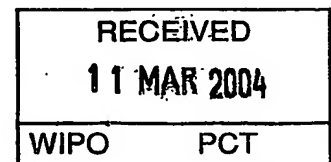
別紙添付の書類に記載されている事項は下記の出願書類に記載されている事項と同一であることを証明する。

This is to certify that the annexed is a true copy of the following application as filed with this Office.

出 願 年 月 日                      2 0 0 3 年 1 1 月 1 4 日  
Date of Application:

出 願 番 号                      特 願 2 0 0 3 - 3 8 5 3 9 9  
Application Number:

[ST. 10/C]:                      [ J P 2 0 0 3 - 3 8 5 3 9 9 ]



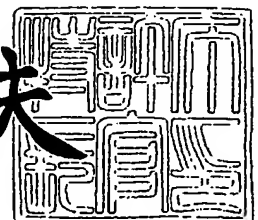
出 願 人                      田 辺 製 薬 株 式 有 限 公 司  
Applicant(s):

PRIORITY DOCUMENT  
SUBMITTED OR TRANSMITTED IN  
COMPLIANCE WITH  
RULE 17.1(a) OR (b)

2 0 0 4 年    2 月 2 7 日

特許庁長官  
Commissioner,  
Japan Patent Office

今 井 康 夫



出証番号    出証特 2 0 0 4 - 3 0 1 4 3 3 7

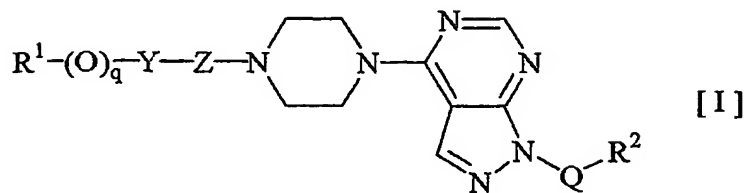
【書類名】 特許願  
【整理番号】 A00-4903  
【あて先】 特許庁長官殿  
【国際特許分類】 C07D487/00  
【発明者】  
    【住所又は居所】 埼玉県さいたま市桜区中島 1 丁目 4 番 8 号コーポレート浦和中島  
                            1 - 4 0 4  
    【氏名】 高室 巖  
【発明者】  
    【住所又は居所】 埼玉県川口市朝日 6 丁目 2 2 番 2 8 号  
    【氏名】 関根 康雄  
【発明者】  
    【住所又は居所】 兵庫県芦屋市業平町 7 - 2 3 - 5 0 1  
    【氏名】 坪井 康範  
【発明者】  
    【住所又は居所】 埼玉県さいたま市中央区八王子 3 - 5 - 1 1  
    【氏名】 能城 広司  
【発明者】  
    【住所又は居所】 埼玉県戸田市川岸 2 丁目 2 番 5 0 号 田辺製薬株式会社戸田事業  
                            所内  
    【氏名】 谷口 弘之  
【特許出願人】  
    【識別番号】 000002956  
    【氏名又は名称】 田辺製薬株式会社  
【代理人】  
    【識別番号】 100107629  
    【弁理士】  
    【氏名又は名称】 中村 敏夫  
    【電話番号】 06-6300-2726  
【選任した代理人】  
    【識別番号】 100115473  
    【弁理士】  
    【氏名又は名称】 石津 義則  
【手数料の表示】  
    【予納台帳番号】 016322  
    【納付金額】 21,000円  
【提出物件の目録】  
    【物件名】 特許請求の範囲 1  
    【物件名】 明細書 1  
    【物件名】 要約書 1  
    【包括委任状番号】 0303217  
    【包括委任状番号】 0203318

## 【書類名】 特許請求の範囲

## 【請求項 1】

一般式 [I] :

## 【化 1】

(式中、 $R^1$  は、

- (A) 置換されたアリール基、
- (B) 置換されていてもよい含窒素脂肪族複素単環式基、
- (C) 置換されていてもよいアミノ基、
- (D) 置換されたシクロ低級アルキル基または
- (E) 置換されたヘテロアリール基、

 $R^2$  は、

- (a) 置換されていてもよいアリール基又は
- (b) 置換されていてもよいヘテロアリール基、

Y は単結合手、低級アルキレン基又は低級アルケニレン基、

Z は  $-CO-$  又は  $-CH_2-$  で示される基、

Q は低級アルキレン基、

q は 0 又は 1 を表す)

で示される化合物又はその薬理的に許容し得る塩。

## 【請求項 2】

 $R^1$  が、

- (A) 下記 (i) 乃至 (x) から選ばれる 1 乃至 3 個の基で置換されたアリール基、
- (i) 水酸基；
- (i i) ハロゲン原子；
- (i i i) 低級アルキル基；
- (i v) 水酸基で置換されていてもよい低級アルキル基、低級アルコキシ低級アルキル基、モノもしくはジ低級アルキルアミノ低級アルカノイル基、モノもしくはジ低級アルキルアミノ低級アルキル基、低級アルコキシカルボニルアミノ低級アルカノイル基、モノもしくはジ低級アルキルカルバモイル基、水酸基で置換されていてもよい低級アルカノイル基、シクロ低級アルキルカルボニル基、低級アルコキシ低級アルカノイル基、低級アルコキシ低級アルコキシカルボニル基、シクロ低級アルキル低級アルキル基、低級アルキルスルホニル基、アリール低級アルキル基（当該基のアリール部分はモノもしくはジ低級アルキルアミノ基で置換されていてもよい）、低級アルケノイル基、低級アルキル基で置換されていてもよいチオカルバモイル基、ヘテロアリールカルボニル基、含窒素脂肪族複素単環式基置換低級アルキル基、含窒素脂肪族複素単環式基置換低級アルカノイル基及びアリールスルホニル基（当該基のアリール部分はモノもしくはジ低級アルキルアミノ基で置換されていてもよい）から選ばれる 1～2 個の基で置換されていてもよいアミノ基；
- (v) モノもしくはジ低級アルキルアミノ基（当該基のアルキル部分はアリール基で置換されていてもよい）、低級アルキル基で置換されていてもよいヘテロアリール基及び低級アルキル基で置換されていてもよい含窒素脂肪族複素単環式基から選ばれる基で置換されていてもよい低級アルコキシ基；
- (v i) 水酸基で置換されていてもよい低級アルキル基、低級アルカノイル基、モノもしくはジ低級アルキルアミノ低級アルキル基、モノもしくはジ低級アルキルアミノ低級アルコキシカルボニル基、低級アルコキシ低級アルカノイル基、モノもしくはジ低級アルキルカルバモイル基、低級アルコキシ低級アルコキシカルボニル基、低級アルコキシ低級アル

キル基、シクロ低級アルキルカルボニル基、アリール低級アルキル基、シクロ低級アルキル基、シクロ低級アルキル低級アルキル基及び含窒素脂肪族複素単環式基置換低級アルコキシカルボニル基から選ばれる基で置換されていてもよいアミノ低級アルキル基；

(vii) 水酸基、水酸基で置換されていてもよい低級アルキル基、低級アルコキシ低級アルキル基及びカルバモイル基から選ばれる基で置換されていてもよい含窒素脂肪族複素単環式基置換低級アルキル基；

(viii) 低級アルキル基、モノもしくはジ低級アルキルアミノ低級アルキル基、ヘテロアリール基置換低級アルキル基及び含窒素脂肪族複素単環式基置換低級アルキル基から選ばれる基で置換されていてもよいカルバモイル基；

(ix) 低級アルキル基で置換されていてもよい含窒素脂肪族複素単環式基（該含窒素脂肪族複素単環式基は酸素原子を介してアリール基部分に結合していてもよい）；

(x) ニトロ基；

(xi) モノもしくはジ低級アルキルアミノ基で置換されていてもよいシクロ低級アルキルオキシ基；

(xii) モノもしくはジ低級アルキルアミノ基及び含窒素脂肪族複素単環式基から選ばれる基で置換されていてもよい低級アルケニル基；

(xiii) 含窒素脂肪族複素単環式基で置換されていてもよい低級アルキニル基；

(xiv) モノもしくはジ低級アルキルアミノ基で置換されていてもよい低級アルキルチオ基；および

(xv) シクロ低級アルキル低級アルコキシ基（当該基のシクロ低級アルキル部分はモノもしくはジ低級アルキルアミノ低級アルキル基で置換されていてもよい）、

(B) 低級アルキル基、含窒素脂肪族複素単環式基置換低級アルカノイル基、モノもしくはジ低級アルキルアミノ低級アルカノイル基、低級アルコキシ低級アルキル基、モノもしくはジ低級アルキルアミノ低級アルキル基、シクロ低級アルキル基、ヘテロアリール基及び含窒素脂肪族複素単環式基から選ばれる基で置換されていてもよい含窒素脂肪族複素単環式基、

(C) 下記 (i) 乃至 (iv) から選ばれる基で置換されたシクロ低級アルキル基、

(i) 低級アルキル基、モノもしくはジ低級アルキルアミノ低級アルカノイル基、含窒素脂肪族複素単環式基置換低級アルカノイル基、モノもしくはジ低級アルキルアミノ低級アルキル基、低級アルカノイル基、シクロ低級アルキルカルボニル基、低級アルケノイル基、ヘテロアリールカルボニル基、アリールカルボニル基、低級アルキルチオカルバモイル基、低級アルコキシカルボニル基及びシクロ低級アルキル基から選ばれる基で置換されていてもよいアミノ基；

(ii) 低級アルキル基、モノもしくはジ低級アルキルアミノ低級アルカノイル基、含窒素脂肪族複素単環式基置換低級アルカノイル基、含窒素脂肪族複素単環式基置換低級アルキル基、モノもしくはジ低級アルキルアミノ低級アルキル基、ヘテロアリール基置換低級アルキル基、低級アルコキシ低級アルキル基、低級アルカノイル基、ヘテロアリールカルボニル基（当該基のヘテロアリール部分は低級アルキル基で置換されていてもよい）、シクロ低級アルキルカルボニル基、アリール低級アルキル基、シクロ低級アルキル基、シクロ低級アルキル低級アルキル基、低級アルキルスルホニル基、低級アルコキシカルボニル基、モノもしくはジ低級アルキルカルバモイル基及びアリールカルボニル基（当該基のアリール部分はハロゲン原子で置換されていてもよい）から選ばれる基で置換されていてもよいアミノ低級アルキル基；

(iii) 水酸基で置換されていてもよい含窒素脂肪族複素単環式基；

(iv) 含窒素複素単環式基置換低級アルキル基（該含窒素脂肪族複素単環式基は、低級アルキル基およびカルバモイル（もしくはチオカルバモイル）基から選ばれる基で置換されていてもよい）；及び

(v) モノもしくはジ低級アルキルアミノ低級アルコキシ基、

(D) 低級アルキル基で置換されていてもよいアミノ基、或いは

(E) 下記 (i) 乃至 (ix) から選ばれる基で置換されたヘテロアリール基、

(i) 低級アルキル基及び低級アルコキシ低級アルキル基から選ばれる基で置換されていてもよいアミノ低級アルキル基；

(ii) シクロ低級アルキルカルボニル基、モノもしくはジ低級アルキルアミノ低級アルキル基、低級アルカノイル基、低級アルケノイル基、モノもしくはジ低級アルキルチオカルバモイル基、モノもしくはジ低級アルキルカルバモイル基及び低級アルキル基から選ばれる基で置換されていてもよいアミノ基；

(iii) 低級アルキル基、含窒素複素単環式基置換低級アルキル基及びモノもしくはジ低級アルキルアミノ低級アルキル基から選ばれる基で置換されていてもよいカルバモイル基；

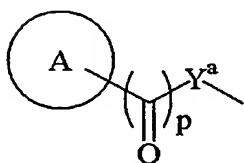
(iv) ハロゲン原子で置換されていてもよい低級アルキル基；

(v) モノもしくはジ低級アルキルアミノ低級アルコキシ基；

(vi) オキシ基；および

(vii) 下式：

【化2】



(式中、環Aは低級アルキル基で置換されていてもよく、かつベンゼン環と縮合していてもよい含窒素脂肪族複素単環式基、Y<sup>a</sup>は単結合手、低級アルキレン基または低級アルケニレン基、pは0または1を表す)

で示される基、

R<sup>2</sup>が、

(a) 低級アルキル基、低級アルコキシ基及びモノもしくはジ低級アルキルアミノ基から選ばれる同一又は異なる1～3個の基で置換されてもよいヘテロアリール基、又は

(b) 低級アルキル基、ハロゲン原子、ハロゲン低級アルコキシ基、モノもしくはジ低級アルキルアミノ基、低級アルコキシ基、ニトロ基及び低級アルコキシ低級アルキル基から選ばれる同一又は異なる1～3個の基で置換されていてもよいアリール基である請求項1記載の化合物。

【請求項3】

R<sup>1</sup> およびR<sup>2</sup> におけるアリール基が、フェニル基または、ナフチル基である請求項2記載の化合物。

【請求項4】

R<sup>1</sup> およびR<sup>2</sup> における含窒素脂肪族複素単環式基が4乃至8員含窒素脂肪族複素単環式基である請求項2記載の化合物。

【請求項5】

含窒素脂肪族複素単環式基がアゼチジニル基、ピロリジニル基、イミダゾリジニル基、ピラゾリジニル基、ピペリジニル基、ピペラジニル基、アゼピニル基、ジアゼピニル基、アゼオシニル基、ジアゼオシニル基又はモルホリニル基である請求項4記載の化合物。

【請求項6】

R<sup>1</sup> およびR<sup>2</sup> におけるヘテロアリール基が5乃至10員の単環式もしくは二環式ヘテロアリール基である請求項2記載の化合物。

【請求項7】

ヘテロアリール基がピロリル基、イミダゾリル基、ピラゾリル基、オキサゾリル基、チアゾリル基、イソチアゾリル基、イソオキサゾリル基、ピリジル基、ジヒドロピリジル基、ピラジニル基、ピリミジニル基、テトラヒドロピリミジニル基、フロピリミジニル基、プリダジニル基、イミダゾリジニル基、インドリル基、キノリル基、イソキノリル基、プリニル基、1H-インダゾリル基、キナゾリニル基、シンノリニル基、キノキサリニル基、フタラジニル基又はプテリジニル基から選ばれる含窒素ヘテロアリール基、或いはフリル

基、ピラニル基、チエニル基、ベンゾフリル基及びベンゾチエニル基から選ばれる含硫黄もしくは含酸素ヘテロアリール基である請求項 6 記載の化合物。

【請求項 8】

Y が単結合手、低級アルキレン基又は低級アルケニレン基、Z が  $-CO-$ 、 $R^2$  が低級アルキル基及びハロゲン原子で置換されたフェニル基、低級アルコキシフェニル基、低級アルコキシ基置換ヘテロアリール基、又は低級アルキル基置換ヘテロアリール基、q が 0 である請求項 2 乃至 7 のいずれかに記載の化合物。

【請求項 9】

Y が単結合手、Z が  $-CH_2-$ 、 $R^2$  が低級アルコキシフェニル基、q が 0 である請求項 2 乃至 7 のいずれかに記載の化合物。

【請求項 10】

$R^1$  が (1) 下記 (i) ~ (iii) から選ばれる基で置換されたフェニル基、  
(i) モノもしくはジ低級アルキルアミノ基及び含窒素脂肪族複素単環式基から選ばれる基で置換された低級アルコキシ基；  
(ii) モノもしくはジ低級アルキルアミノ基及び含窒素脂肪族複素単環式基から選ばれる基で置換された低級アルキル基；及び  
(iii) 低級アルキル基、シクロ低級アルキルカルボニル基、モノもしくはジ低級アルキルアミノ低級アルキル基、低級アルコキシ低級アルコキシカルボニル基、含窒素脂肪族複素単環式基置換低級アルキル基、低級アルカノイル基及び低級アルケノイル基から選ばれる基で置換されたアミノ基、  
(2) 下記 (i) ~ (iii) から選ばれる基で置換されたシクロ低級アルキル基、  
(i) 低級アルキル及び低級アルコキシ低級アルキル基から選ばれる基で置換されたアミノ低級アルキル基；  
(ii) 水酸基で置換されていてもよい含窒素脂肪族複素単環式基；及び  
(iii) 低級アルキル基、モノもしくはジ低級アルキルアミノ低級アルキル基、低級アルカノイル基、ヘテロアリールカルボニル基、低級アルキルチオカルバモイル基から選ばれる基で置換されたアミノ基、或いは  
(3) 低級アルキル基で置換された含窒素脂肪族複素単環式基、  
 $R^2$  が低級アルコキシフェニル基、低級アルキル基置換ヘテロアリール基又は低級アルコキシ基置換ヘテロアリール基、  
Q がメチレン基である請求項 8 又は 9 記載の化合物。

【請求項 11】

$R^1$  が (1) 下記 (i) ~ (iii) から選ばれる基で置換されたフェニル基、  
(i) モノもしくはジ低級アルキルアミノ低級アルコキシ基；  
(ii) モノもしくはジ低級アルキルアミノ低級アルキル基；及び  
(iii) シクロ低級アルキルカルボニル基及びモノもしくはジ低級アルキルアミノ低級アルキル基から選ばれる基で置換されたアミノ基、  
(2) 下記 (i) ~ (iii) から選ばれる基で置換されたシクロ低級アルキル基、  
(i) 低級アルキル及び低級アルコキシ低級アルキル基から選ばれる基で置換されたアミノ低級アルキル基；  
(ii) 5 もしくは 6 員含窒素脂肪族複素単環式基；及び  
(iii) 低級アルキル基、モノもしくはジ低級アルキルアミノ低級アルキル基、低級アルカノイル基及びヘテロアリールカルボニル基から選ばれる基で置換されたアミノ基、或いは  
(3) 低級アルキル基で置換された含窒素脂肪族複素単環式基、  
 $R^2$  が低級アルコキシフェニル基、低級アルキル基置換ヘテロアリール基又は低級アルコキシ基置換ヘテロアリール基、  
Y が単結合手又は低級アルケニレン基、及び  
Z が  $-CO-$  である請求項 8 記載の化合物。

【請求項 12】

R<sup>2</sup> がエトキシフェニル基、エトキシピリジル基、プロピルピリジル基又はプロピルチアゾリル基である請求項10または11記載の化合物。

【請求項13】

1- (3-エトキシベンジル) -4- [4- [4- [2- (ジメチルアミノ) エトキシ] ベンゾイル] ピペラジン-1-イル] -1H-ピラゾロ [3, 4-d] ピリミジン;  
 1- (3-エトキシベンジル) -4- [4- [4- [2- (1-ピペリジル) エトキシ] ベンゾイル] ピペラジン-1-イル] -1H-ピラゾロ [3, 4-d] ピリミジン;  
 1- (3-エトキシベンジル) -4- [4- [4- (ジメチルアミノメチル) ベンゾイル] ピペラジン-1-イル] -1H-ピラゾロ [3, 4-d] ピリミジン;  
 1- (3-エトキシベンジル) -4- [4- [4- (ジエチルアミノメチル) ベンゾイル] ピペラジン-1-イル] -1H-ピラゾロ [3, 4-d] ピリミジン;  
 1- (3-エトキシベンジル) -4- [4- [4- (1-ピロリジニルメチル) ベンゾイル] ピペラジン-1-イル] -1H-ピラゾロ [3, 4-d] ピリミジン;  
 1- (3-エトキシベンジル) -4- [4- [4- [N- (シクロプロピルカルボニル) -N- [2- (ジメチルアミノ) エチル] アミノ] ベンゾイル] ピペラジン-1-イル] -1H-ピラゾロ [3, 4-d] ピリミジン;  
 1- (3-エトキシベンジル) -4- [4- [4- [N- [(2-メトキシエトキシ) カルボニル] -N- [2- (ジメチルアミノ) エチル] アミノ] ベンゾイル] ピペラジン-1-イル] -1H-ピラゾロ [3, 4-d] ピリミジン;  
 1- (3-エトキシベンジル) -4- [4- [4- [N-イソブチル-N- [2- (ジメチルアミノ) エチル] アミノ] ベンゾイル] ピペラジン-1-イル] -1H-ピラゾロ [3, 4-d] ピリミジン;  
 1- (3-エトキシベンジル) -4- [4- [(1-プロピルピペリジン-4-イル) カルボニル] ピペラジン-1-イル] -1H-ピラゾロ [3, 4-d] ピリミジン;  
 1- (3-エトキシベンジル) -4- [4- [3- (1-イソプロピルピペリジン-4-イル) プロピオニル] ピペラジン-1-イル] -1H-ピラゾロ [3, 4-d] ピリミジン;  
 1- (3-エトキシベンジル) -4- [4- [[トランス-4- (ジメチルアミノメチル) シクロヘキシル] カルボニル] ピペラジン-1-イル] -1H-ピラゾロ [3, 4-d] ピリミジン;  
 1- (3-エトキシベンジル) -4- [4- [[トランス-4- (1-ピロリジニル) シクロヘキシル] カルボニル] ピペラジン-1-イル] -1H-ピラゾロ [3, 4-d] ピリミジン;  
 1- (3-エトキシベンジル) -4- [4- [(E)-3- (1-イソプロピルピペリジン-4-イル) アクリロイル] ピペラジン-1-イル] -1H-ピラゾロ [3, 4-d] ピリミジン;  
 1- (3-エトキシベンジル) -4- [4- [4- [3- (ジメチルアミノ) -2, 2-ジメチルプロピルオキシ] ベンゾイル] ピペラジン-1-イル] -1H-ピラゾロ [3, 4-d] ピリミジン;  
 1- [(6-プロピルピリジン-2-イル) メチル] -4- [4- [4- [3- (ジメチルアミノ) -2, 2-ジメチルプロピルオキシ] ベンゾイル] ピペラジン-1-イル] -1H-ピラゾロ [3, 4-d] ピリミジン;  
 1- (3-エトキシベンジル) -4- [4- [4- [N-アセチル-N- [2- (1-ピロリジニル) エチル] アミノ] ベンゾイル] ピペラジン-1-イル] -1H-ピラゾロ [3, 4-d] ピリミジン;  
 1- (3-エトキシベンジル) -4- [4- [4- [N-アセチル-N- [2- (ジメチルアミノ) エチル] アミノ] ベンゾイル] ピペラジン-1-イル] -1H-ピラゾロ [3, 4-d] ピリミジン;  
 1- (3-エトキシベンジル) -4- [4- [4- (エチルアミノメチル) ベンゾイル] ピペラジン-1-イル] -1H-ピラゾロ [3, 4-d] ピリミジン;

- 1- (3-エトキシベンジル) -4- [4- [ [トランス-4- (1-ピペリジル) シクロヘキシル] カルボニル] ピペラジン-1-イル] -1H-ピラゾロ [3, 4-d] ピリミジン;
- 1- (3-エトキシベンジル) -4- [4- [ [トランス-4- ( (3S) -3-ヒドロキシ-1-ピロリジニル) シクロヘキシル] カルボニル] ピペラジン-1-イル] -1H-ピラゾロ [3, 4-d] ピリミジン;
- 1- (3-エトキシベンジル) -4- [4- [ [トランス-4- [N-アセチル-N- [2- (ジメチルアミノ) エチル] アミノ] シクロヘキシル] カルボニル] ピペラジン-1-イル] -1H-ピラゾロ [3, 4-d] ピリミジン;
- 1- (3-エトキシベンジル) -4- [4- [ [トランス-4- [N- (2-フロイル) -N- [2- (ジメチルアミノ) エチル] アミノ] シクロヘキシル] カルボニル] ピペラジン-1-イル] -1H-ピラゾロ [3, 4-d] ピリミジン;
- 1- (3-エトキシベンジル) -4- [4- [ [トランス-4- [N- (クロトノイル) -N- [2- (ジメチルアミノ) エチル] アミノ] シクロヘキシル] カルボニル] ピペラジン-1-イル] -1H-ピラゾロ [3, 4-d] ピリミジン;
- 1- (3-エトキシベンジル) -4- [4- [ [トランス-4- [N- (メチルチオカルバモイル) -N- [2- (ジメチルアミノ) エチル] アミノ] シクロヘキシル] カルボニル] ピペラジン-1-イル] -1H-ピラゾロ [3, 4-d] ピリミジン;
- 1- (3-エトキシベンジル) -4- [4- [4- [N-クロトノイル-N- [2- (ジメチルアミノ) エチル] アミノ] ベンゾイル] ピペラジン-1-イル] -1H-ピラゾロ [3, 4-d] ピリミジン;
- 1- [ (6-エトキシピリジン-2-イル) メチル] -4- [4- [ [トランス-4- (1-ピロリジニル) シクロヘキシル] カルボニル] ピペラジン-1-イル] -1H-ピラゾロ [3, 4-d] ピリミジン;
- 1- [ (6-プロピルピリジン-2-イル) メチル] -4- [4- [ [トランス-4- (1-ピロリジニル) シクロヘキシル] カルボニル] ピペラジン-1-イル] -1H-ピラゾロ [3, 4-d] ピリミジン;
- 1- [ (6-プロピルピリジン-2-イル) メチル] -4- [4- [ [トランス-4- (ジエチルアミノメチル) シクロヘキシル] カルボニル] ピペラジン-1-イル] -1H-ピラゾロ [3, 4-d] ピリミジン;
- 1- [ (6-プロピルピリジン-2-イル) メチル] -4- [4- [ [トランス-4- [N-イソプロピル-N- (2-メトキシエチル) アミノメチル] シクロヘキシル] カルボニル] ピペラジン-1-イル] -1H-ピラゾロ [3, 4-d] ピリミジン;
- 1- [ (2-プロピル-1, 3-チアゾール-4-イル) メチル] -4- [4- [4- [2, 2-ジメチル-3- (ジメチルアミノ) プロピルオキシ] ベンゾイル] ピペラジン-1-イル] -1H-ピラゾロ [3, 4-d] ピリミジン;
- 1- [ (6-プロピルピリジン-2-イル) メチル] -4- [4- [ [トランス-4- (ジプロピルアミノ) シクロヘキシル] カルボニル] ピペラジン-1-イル] -1H-ピラゾロ [3, 4-d] ピリミジン;
- 1- [ (2-プロピル-1, 3-チアゾール-4-イル) メチル] -4- [4- [ [トランス-4- (ジプロピルアミノ) シクロヘキシル] カルボニル] ピペラジン-1-イル] -1H-ピラゾロ [3, 4-d] ピリミジン;
- 1- [ (6-プロピルピリジン-2-イル) メチル] -4- [4- [ [トランス-4- (1-ピペリジル) シクロヘキシル] カルボニル] ピペラジン-1-イル] -1H-ピラゾロ [3, 4-d] ピリミジン;
- 1- [ (6-エトキシピリジン-2-イル) メチル] -4- [4- [ [トランス-4- (1-ピペリジル) シクロヘキシル] カルボニル] ピペラジン-1-イル] -1H-ピラゾロ [3, 4-d] ピリミジン;
- 1- [ (2-プロピル-1, 3-チアゾール-4-イル) メチル] -4- [4- [ [トランス-4- (1-ピペリジル) シクロヘキシル] カルボニル] ピペラジン-1-イル] -1H-ピラゾロ [3, 4-d] ピリミジン;

1H-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン;

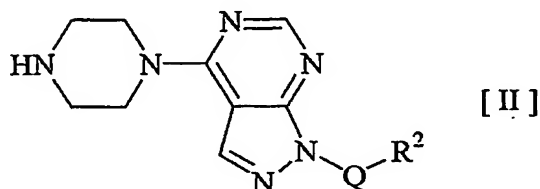
1-(3-エトキシベンジル)-4-[4-[[トランス-4-(エチルアミノ)シクロヘキシル]カルボニル]ピペラジン-1-イル]-1H-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン;

またはそれらの薬理的に許容し得る塩。

【請求項14】

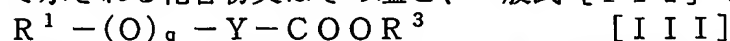
一般式 [II] :

【化3】



(式中、 $R^2$  は置換されていてもよいアリール基又は置換されていてもよいヘテロアリール基、Qは低級アルキレン基を表す。)

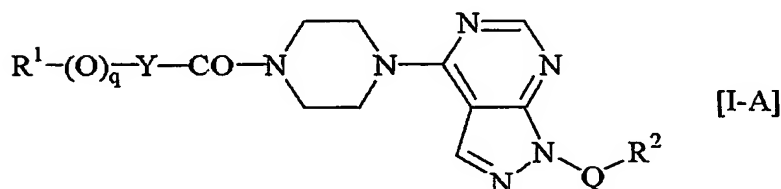
で示される化合物又はその塩と、一般式 [III] :



(式中、 $R^1$  は置換されたアリール基、置換されていてもよい含窒素脂肪族複素単環式基、置換されていてもよいアミノ基、置換されたシクロ低級アルキル基または置換されたヘテロアリール基、Yは単結合手、低級アルキレン基又は低級アルケニレン基、 $R^3$  は水素原子、低級アルキル基又はベンジル基、qは0又は1を表す。)

で示される化合物又はその塩とを反応させることを特徴とする、一般式 [I-A] :

【化4】



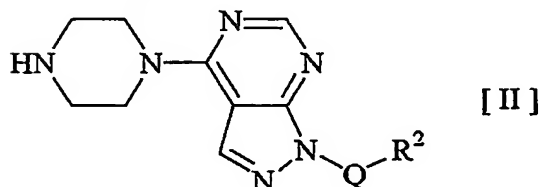
(式中、記号は前記と同一意味を表す。)

で示されるピラゾロピリミジン化合物の製法。

【請求項15】

一般式 [II] :

【化5】



(式中、 $R^2$  は置換されていてもよいアリール基又は置換されていてもよいヘテロアリール基、Qは低級アルキレン基を表す。)

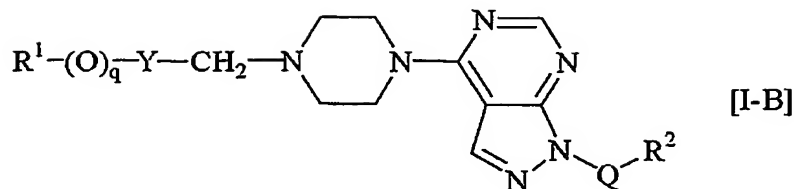
で示される化合物又はその塩と一般式 [IV] :



(式中、 $R^1$  は置換されたアリール基、置換されていてもよい含窒素脂肪族複素単環式基、置換されていてもよいアミノ基、置換されたシクロ低級アルキル基または置換されたヘテロアリール基、Yは単結合手、低級アルキレン基又は低級アルケニレン基、qは0又は1を表す。)

で示されるアルデヒド化合物とを反応させることを特徴とする、一般式 [I-B] :

## 【化 6】

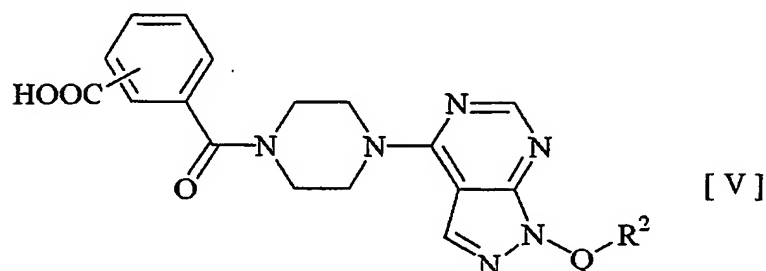


(式中、記号は前記と同一意味を有する。)  
 で示されるピラゾロピリミジン化合物の製法。

## 【請求項 16】

一般式 [V] :

## 【化 7】



(式中、 $R^2$  は置換されていてもよいアリール基又は置換されていてもよいヘテロアリール基、Q は低級アルキレン基を表す。)

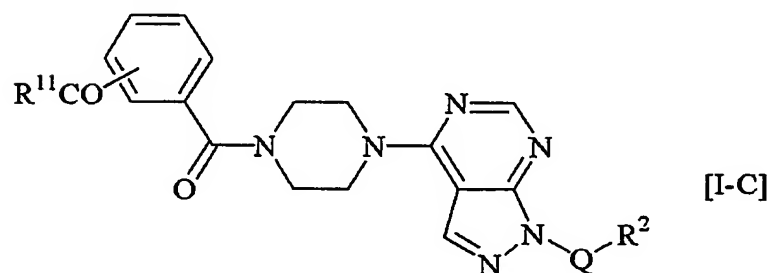
で示されるカルボン酸化合物又はその塩と、一般式 [VI] :



(式中、 $R^{11}$  は低級アルキル基、モノもしくはジ低級アルキルアミノ低級アルキル基及び含窒素脂肪族複素単環式基置換低級アルキル基から選ばれる基で置換されていてもよいアミノ基を表す。)

で示されるアミン化合物又はその塩とを反応させることを特徴とする、一般式 [I-C] :

## 【化 8】

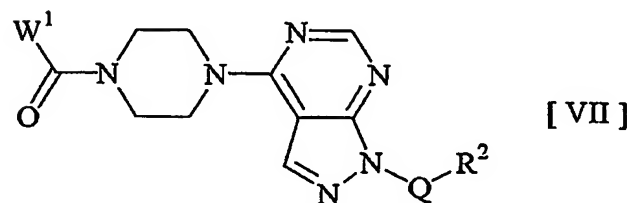


(式中、記号は前記と同一意味を有する。)  
 で示されるピラゾロピリミジン化合物の製法。

## 【請求項 17】

一般式 [VII] :

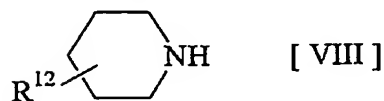
## 【化 9】



(式中、 $R^2$  は置換されていてもよいアリール基又は置換されていてもよいヘテロアリール

ル基、Qは低級アルキレン基、W<sup>1</sup> は反応性残基を表す。) 示される化合物と一般式 [V I I I] :

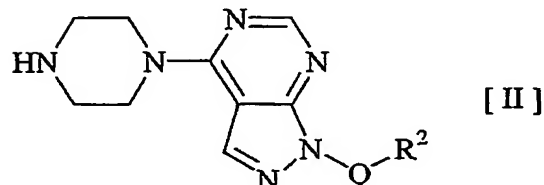
【化 1 0】



(式中、記号は前記と同一意味を有する。)

示されるピペリジン化合物又はその塩とを反応させるか、或いは、一般式 [ I I ] :

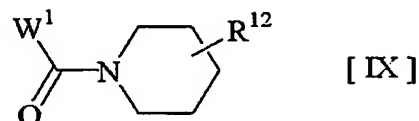
【化 1 1】



(式中、記号は前記と同一意味を有する。)

示される化合物又はその塩と一般式 [ I X ] :

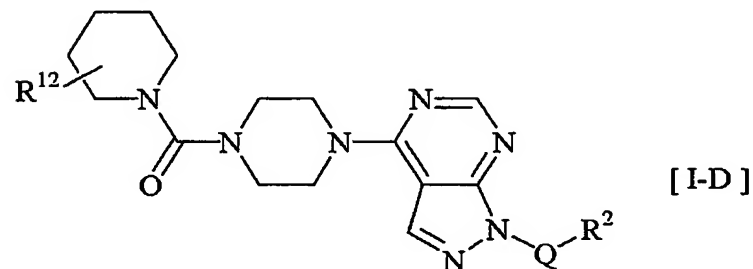
【化 1 2】



(式中、記号は前記と同一意味を有する。)

示される化合物とを反応させることを特徴とする一般式 [ I - D ] :

【化 1 3】



(式中、記号は前記と同一意味を有する。)

示されるピラゾロピリミジン化合物の製法。

## 【書類名】明細書

【発明の名称】ピラゾロピリミジン化合物およびその製法

## 【技術分野】

## 【0001】

本発明は、優れた小コンダクタンス型 $\text{Ca}^{2+}$ 依存性カリウム(SK)チャネル遮断作用を有し医薬として有用な新規ピラゾロピリミジン化合物又はその薬理的に許容し得る塩に関する。

## 【背景技術】

## 【0002】

$\text{Ca}^{2+}$ 依存性カリウムチャネルは、少なくとも3つのタイプ:大(BK)、中(IK)および小(SK)に分類されている。これらのカリウムチャネルは細胞内 $\text{Ca}^{2+}$ 濃度の上昇によって活性化される。BKおよびIKチャネルは、細胞内 $\text{Ca}^{2+}$ の他に膜電位の変化にも感応性を示すが、SKチャネルは有意な膜電位感応性を持たないことを特徴とする。また、SKチャネルはその低い単一チャネルコンダクタンス(6-20 pS)とアパミンに対する高い感応性によって特徴付けられている。

## 【0003】

SKチャネルは、神経や筋などの興奮性細胞だけでなく、肝や血球などの多種多様な細胞に存在し、化学伝達物質の遊離、筋収縮、分泌などの細胞機能に関与する。

## 【0004】

SKチャネルに対する選択的遮断剤としては、アパミンがよく知られており、その薬理作用としては、消化管の運動輸送機能の亢進(非特許文献1)や、学習記憶障害の改善(非特許文献2)および強制水泳試験における無動時間の短縮(非特許文献3)が報告されている。また、筋緊張性ジストロフィーの患者では、骨格筋におけるアパミンの特異的結合部位の存在およびアパミンの投与による症状軽減が報告されている(非特許文献4)。さらに、SKチャネルのサブタイプの一つであるSK3を強制発現させたマウスでは、低酸素分圧下において呼吸機能障害を発現することが報告されている(非特許文献5)。

## 【0005】

SKチャネル遮断作用を示す化合物として、特許文献1には1, 1'-( $\alpha$ ,  $\alpha'$ -パラキシレン)-3, 3'-( $\alpha$ ,  $\alpha'$ -メタキシレン)-ビス(ベンズイミダゾリウム)等のビス(ベンズイミダゾール)誘導体が、特許文献2には7, 18-ジアザ-3, 4(1, 4)-ジベンゼナ-1, 6(1, 4)-ジキノリナシクロオクタデカファン・3トリフルオロ酢酸水和物等のシクロファン誘導体が、特許文献3には1, 4-ビス-(2-メチルキノリン-4-イル)-[1, 4]-ジアゼパン等の環が架橋されたビスキノリン誘導体が開示されている。また、特許文献4には、SKチャネル遮断作用を示す化合物として、スピロシクロヘキサン-1, 1'(2'H)-イソキノリン骨格を有する化合物が開示されている。

## 【0006】

【特許文献1】国際公開特許WO00/01676号

## 【0007】

【特許文献2】国際公開特許WO97/48705号

【特許文献3】米国特許US5866562号

【特許文献4】国際公開特許WO02/79189号

【非特許文献1】S. A. Waterman and M. Costa, J. PhZsiologZ 477, 459-468, 1994; N. Spencer et al., J. PhZsiologZ 517, 889-898, 1999

【非特許文献2】S. Ikonen et al., Eur. J. Pharmacol. 347, 13-21, 1998; C. Ghelardini et al., Br. J. Pharmacol. 123, 1079-1084, 1998

【非特許文献3】N. Galeotti et al., Br. J. Pharmacol. 126, 1653-1659, 1999

【非特許文献4】J.F. Renaud et al., Nature 319, 678-680, 1986; M.I. Behrens et al., Muscle &amp; Nerve 17, 1264-1270, 1994

【非特許文献5】C. T. Bond et al., Science 289, 1942-1946, 2000

## 【発明の開示】

## 【発明が解決しようとする課題】

【0008】

本発明の目的は、優れたSKチャネル遮断作用を有し、医薬として有用な新規ピラゾロピリミジン化合物を提供するものである。

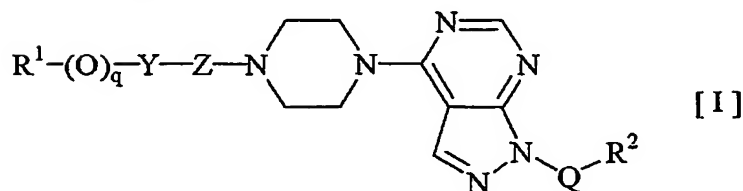
## 【課題を解決するための手段】

【0009】

本発明は、一般式 [I] :

【0010】

【化1】



【0011】

(式中、R<sup>1</sup> は、

- (A) 置換されたアリール基、
- (B) 置換されていてもよい含窒素脂肪族複素単環式基、
- (C) 置換されていてもよいアミノ基、
- (D) 置換されたシクロ低級アルキル基、または
- (E) 置換されたヘテロアリール基、

R<sup>2</sup> は、

- (a) 置換されていてもよいアリール基、又は
- (b) 置換されていてもよいヘテロアリール基、

Yは単結合手、低級アルキレン基又は低級アルケニレン基、

Zは-CO-又は-CH<sub>2</sub>-で示される基、

Qは低級アルキレン基、

qは0又は1を表す)

で示される化合物又はその薬理的に許容し得る塩に関する。

【0012】

本発明の目的化合物 [I] において、R<sup>1</sup> が (A) 置換されたアリール基である場合、当該アリール基上の置換基としては、

- (i) 水酸基；
- (i i) ハロゲン原子；
- (i i i) 低級アルキル基；
- (i v) 水酸基で置換されていてもよい低級アルキル基、低級アルコキシ低級アルキル基、モノもしくはジ低級アルキルアミノ低級アルカノイル基、モノもしくはジ低級アルキルアミノ低級アルキル基、低級アルコキシカルボニルアミノ低級アルカノイル基、モノもしくはジ低級アルキルカルバモイル基、水酸基で置換されていてもよい低級アルカノイル基、シクロ低級アルキルカルボニル基、低級アルコキシ低級アルカノイル基、低級アルコキシ低級アルコキシカルボニル基、シクロ低級アルキル低級アルキル基、低級アルキルスルホニル基、アリール低級アルキル基（当該基のアリール部分はモノもしくはジ低級アルキルアミノ基で置換されていてもよい）、低級アルケノイル基、低級アルキル基で置換されていてもよいチオカルバモイル基、ヘテロアリールカルボニル基、含窒素脂肪族複素単環式基置換低級アルキル基、含窒素脂肪族複素単環式基置換低級アルカノイル基及びアリールスルホニル基（当該基のアリール部分はモノもしくはジ低級アルキルアミノ基で置換されていてもよい）から選ばれる1～2個の基で置換されていてもよいアミノ基；
- (v) モノもしくはジ低級アルキルアミノ基（当該基のアルキル部分はアリール基で置換

されていてもよい)、低級アルキル基で置換されていてもよいヘテロアリール基及び低級アルキル基で置換されていてもよい含窒素脂肪族複素単環式基から選ばれる基で置換されていてもよい低級アルコキシ基;

(v i) 水酸基で置換されていてもよい低級アルキル基、低級アルカノイル基、モノもしくはジ低級アルキルアミノ低級アルキル基、モノもしくはジ低級アルキルアミノ低級アルコキシカルボニル基、低級アルコキシ低級アルカノイル基、モノもしくはジ低級アルキルカルバモイル基、低級アルコキシ低級アルコキシカルボニル基、低級アルコキシ低級アルキル基、シクロ低級アルキルカルボニル基、アリール低級アルキル基、シクロ低級アルキル基、シクロ低級アルキル低級アルキル基及び含窒素脂肪族複素単環式基置換低級アルコキシカルボニル基から選ばれる基で置換されていてもよいアミノ低級アルキル基;

(v i i) 水酸基、水酸基で置換されていてもよい低級アルキル基、低級アルコキシ低級アルキル基及びカルバモイル基から選ばれる基で置換されていてもよい含窒素脂肪族複素単環式基置換低級アルキル基;

(v i i i) 低級アルキル基、モノもしくはジ低級アルキルアミノ低級アルキル基、ヘテロアリール基置換低級アルキル基及び含窒素脂肪族複素単環式基置換低級アルキル基から選ばれる基で置換されていてもよいカルバモイル基;

(i x) 低級アルキル基で置換されていてもよい含窒素脂肪族複素単環式基(該含窒素脂肪族複素単環式基は酸素原子を介してアリール基部分に結合していてもよい); および

(x) ニトロ基;

(x i) モノもしくはジ低級アルキルアミノ基で置換されていてもよいシクロ低級アルキルオキシ基;

(x i i) モノもしくはジ低級アルキルアミノ基及び含窒素脂肪族複素単環式基から選ばれる基で置換されていてもよい低級アルケニル基;

(x i i i) 含窒素脂肪族複素単環式基で置換されていてもよい低級アルキニル基;

(x i v) モノもしくはジ低級アルキルアミノ基で置換されていてもよい低級アルキルチオ基; および

(x v) シクロ低級アルキル低級アルコキシ基(当該基のシクロ低級アルキル部分はモノもしくはジ低級アルキルアミノ低級アルキル基で置換されていてもよい)、から選ばれる同一もしくは異なる1~3個の基があげられる。

#### 【0013】

本発明の目的化合物[I]において、 $R^1$ が(B)置換されていてもよい含窒素脂肪族複素単環式基である場合、当該含窒素脂肪族複素単環式基上の置換基としては、例えば、低級アルキル基、含窒素脂肪族複素単環式基置換低級アルカノイル基、モノもしくはジ低級アルキルアミノ低級アルカノイル基、低級アルコキシ低級アルキル基、モノもしくはジ低級アルキルアミノ低級アルキル基、シクロ低級アルキル基、ヘテロアリール基及び含窒素脂肪族複素単環式基から選ばれる基があげられる。

#### 【0014】

本発明の目的化合物[I]において、 $R^1$ が(C)置換されたシクロ低級アルキル基である場合、当該シクロ低級アルキル基上の置換基としては、

(i) 低級アルキル基、モノもしくはジ低級アルキルアミノ低級アルカノイル基、含窒素脂肪族複素単環式基置換低級アルカノイル基、モノもしくはジ低級アルキルアミノ低級アルキル基、低級アルカノイル基、シクロ低級アルキルカルボニル基、低級アルケノイル基、ヘテロアリールカルボニル基、アリールカルボニル基、低級アルキルチオカルバモイル基、低級アルコキシカルボニル基及びシクロ低級アルキル基から選ばれる基で置換されていてもよいアミノ基;

(i i) 低級アルキル基、モノもしくはジ低級アルキルアミノ低級アルカノイル基、含窒素脂肪族複素単環式基置換低級アルカノイル基、含窒素脂肪族複素単環式基置換低級アルキル基、モノもしくはジ低級アルキルアミノ低級アルキル基、ヘテロアリール基置換低級アルキル基、低級アルコキシ低級アルキル基、低級アルカノイル基、ヘテロアリールカルボニル基(当該基のヘテロアリール部分は低級アルキル基で置換されていてもよい)、シ

クロ低級アルキルカルボニル基、アリール低級アルキル基、シクロ低級アルキル基、シクロ低級アルキル低級アルキル基、低級アルキルスルホニル基、低級アルコキシカルボニル基、モノもしくはジ低級アルキルカルバモイル基及びアリールカルボニル基（当該基のアリール部分はハロゲン原子で置換されていてもよい）から選ばれる基で置換されていてもよいアミノ低級アルキル基；

(iii) 水酸基で置換されていてもよい含窒素脂肪族複素単環式基；

(iv) 含窒素複素単環式基置換低級アルキル基（該含窒素脂肪族複素単環式基は、低級アルキル基およびカルバモイル（もしくはチオカルバモイル）基から選ばれる基で置換されていてもよい）；及び

(v) モノもしくはジ低級アルキルアミノ低級アルコキシ基、から選ばれる基があげられる。

#### 【0015】

本発明の目的化合物 [I] において、 $R^1$  が (D) 置換されていてもよいアミノ基である場合、当該アミノ基上の置換基としては、例えば、低級アルキル基があげられる。

#### 【0016】

本発明の目的化合物 [I] において、 $R^1$  が (E) 置換されたヘテロアリール基である場合、当該ヘテロアリール基の置換基としては、

(i) 低級アルキル基及び低級アルコキシ低級アルキル基から選ばれる基で置換されていてもよいアミノ低級アルキル基；

(ii) シクロ低級アルキルカルボニル基、モノもしくはジ低級アルキルアミノ低級アルキル基、低級アルカノイル基、低級アルケノイル基、モノもしくはジ低級アルキルチオカルバモイル基、モノもしくはジ低級アルキルカルバモイル基及び低級アルキル基から選ばれる基で置換されていてもよいアミノ基；

(iii) 低級アルキル基、含窒素複素単環式基置換低級アルキル基及びモノもしくはジ低級アルキルアミノ低級アルキル基から選ばれる基で置換されていてもよいカルバモイル基；

(iv) ハロゲン原子で置換されていてもよい低級アルキル基；

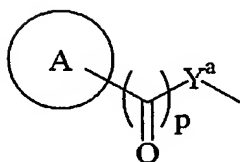
(v) モノもしくはジ低級アルキルアミノ低級アルコキシ基；

(vi) オキシ基；および

(vii) 下式：

#### 【0017】

#### 【化2】



#### 【0018】

（式中、環Aは低級アルキル基で置換されていてもよく、かつベンゼン環と縮合していてもよい含窒素脂肪族複素単環式基、 $Y^a$ は単結合手、低級アルキレン基または低級アルケニレン基、pは0または1を表す）

で示される基、

から選ばれる基があげられる。

#### 【0019】

本発明の目的化合物 [I] において、 $R^2$  が (a) 置換されていてもよいヘテロアリール基である場合、当該複素環式基上の置換基としては、例えば、低級アルキル基、低級アルコキシ基及びモノもしくはジ低級アルキルアミノ基から選ばれる同一もしくは異なる1～3個の基があげられ、また、 $R^2$  が (b) 置換されていてもよいアリール基である場合、当該アリール基上の置換基としては、例えば、低級アルキル基、ハロゲン原子、ハロゲノ低級アルコキシ基、モノもしくはジ低級アルキルアミノ基、低級アルコキシ基、ニトロ

基及び低級アルコキシ低級アルキル基から選ばれる同一もしくは異なる 1～3 個の基があげられる。

【0020】

R<sup>1</sup> および R<sup>2</sup> におけるアリール基としては、例えば、フェニル基またはナフチル基の如き単環式または二環式アリール基等があげられる。

【0021】

R<sup>1</sup> および R<sup>2</sup> における含窒素脂肪族複素単環式基としては、例えば、アゼチジニル基、ピロリジニル基、イミダゾリジニル基、ピラゾリジニル基、ピペリジニル基、ピペラジニル基、アゼピニル基、ジアゼピニル基、アゼオシニル基、ジアゼオシニル基もしくはモルホリニル基の如き 4 乃至 8 員含窒素脂肪族複素単環式基があげられる。

【0022】

R<sup>1</sup> および R<sup>2</sup> におけるヘテロアリール基としては、例えば、窒素原子、硫黄原子及び酸素原子から選ばれる原子を異項原子として含有するヘテロアリール基があげられる。このようなヘテロアリール基としては、例えば、5 乃至 10 員の単環式もしくは二環式ヘテロアリール基があげられ、具体的には、ピロリル基、イミダゾリル基、ピラゾリル基、オキサゾリル基、チアゾリル基、イソチアゾリル基、イソオキサゾリル基、ピリジル基、ジヒドロピリジル基、ピラジニル基、ピリミジニル基、テトラヒドロピリミジニル基、フロピリミジニル基、ピリダジニル基、イミダゾリジニル基、インドリル基、キノリル基、イソキノリル基、プリニル基、1H-インダゾリル基、キナゾリニル基、シンノリニル基、キノキサリニル基、フタラジニル基又はプテリジニル基の如き含窒素ヘテロアリール基、或いはフリル基、ピラニル基、チエニル基、ベンゾフリル基又はベンゾチエニル基等の如き含硫もしくは含酸素ヘテロアリール基等があげられる。

【0023】

Y で示される低級アルキレン基及び低級アルケニレン基としては、例えば、メチレン基、エチレン基又はプロピレン基等の如き炭素数 1～8 個の低級アルキレン基、及びビニレン基、プロペニレン基等の如き炭素数 2～8 個の低級アルケニレン基等があげられる。

【0024】

本発明の目的化合物 [I] のうち、好ましい化合物としては、例えば、1) Y が単結合手、低級アルキレン基又は低級アルケニレン基、Z が -CO-、R<sup>2</sup> が低級アルコキシフェニル基、低級アルコキシ置換ヘテロアリール基又は低級アルキル基置換ヘテロアリール基、q が 0 である化合物、又は 2) Y が単結合手、Z が -CH<sub>2</sub>-、R<sup>2</sup> が低級アルコキシフェニル基、q が 0 である化合物があげられる。

【0025】

上記本発明の目的化合物 [I] のうち、より好ましい化合物としては、例えば、R<sup>1</sup> が (1) 下記 (i)～(iii) から選ばれる基で置換されたフェニル基、  
(i) モノもしくはジ低級アルキルアミノ基及び含窒素脂肪族複素単環式基から選ばれる基で置換された低級アルコキシ基；  
(ii) モノもしくはジ低級アルキルアミノ基及び含窒素脂肪族複素単環式基から選ばれる基で置換された低級アルキル基；及び  
(iii) 低級アルキル基、シクロ低級アルキルカルボニル基、モノもしくはジ低級アルキルアミノ低級アルキル基及び低級アルコキシ低級アルコキシカルボニル基、含窒素脂肪族複素単環式基置換低級アルキル基、低級アルカノイル基及び低級アルケノイル基から選ばれる基で置換されたアミノ基、  
(2) 下記 (i)～(iii) から選ばれる基で置換されたシクロ低級アルキル基、  
(i) 低級アルキル及び低級アルコキシ低級アルキル基から選ばれる基で置換されたアミノ低級アルキル基；  
(ii) 水酸基で置換されていてもよい含窒素脂肪族複素単環式基；及び  
(iii) 低級アルキル基、モノもしくはジ低級アルキルアミノ低級アルキル基、低級アルカノイル基、ヘテロアリールカルボニル基、低級アルキルチオカルバモイル基から選ばれる基で置換されたアミノ基、或いは

(3) 低級アルキル基で置換された含窒素脂肪族複素単環式基、  
 $R^2$  が低級アルコキシフェニル基、低級アルキル基置換ヘテロアリール基又は低級アルコキシ基置換ヘテロアリール基、  
 $Q$  がメチレン基である化合物があげられる。

#### 【0026】

上記のうち、更に好ましい化合物としては、例えば、 $R^1$  が (1) 下記 (i) ~ (i i i) から選ばれる基で置換されたフェニル基、  
 (i) モノもしくはジ低級アルキルアミノ低級アルコキシ基；  
 (i i) モノもしくはジ低級アルキルアミノ低級アルキル基；及び  
 (i i i) シクロ低級アルキルカルボニル基及びモノもしくはジ低級アルキルアミノ低級アルキル基から選ばれる基で置換されたアミノ基、或いは  
 (2) 下記 (i) ~ (i i i) から選ばれる基で置換されたシクロ低級アルキル基、  
 (i) モノもしくはジ低級アルキルアミノ低級アルキル基；  
 (i i) 5 もしくは 6 員含窒素脂肪族複素単環式基；及び  
 (i i i) モノもしくはジ低級アルキルアミノ低級アルキル基、低級アルカノイル基、ヘテロアリールカルボニル基から選ばれる基で置換されたアミノ基、或いは  
 (3) 低級アルキル基で置換された含窒素脂肪族複素単環式基、  
 $R^2$  が低級アルコキシフェニル基、  
 $Y$  が単結合手又は低級アルケニレン基、及び  
 $Z$  が  $-CO-$  である化合物があげられる。

#### 【0027】

上記の如きより好ましい化合物のうち、 $R^2$  がエトキシフェニル基である化合物がとりわけ好ましい。本発明の目的化合物 [I] のうち、とりわけ好ましい化合物の具体例としては、例えば、1- (3-エトキシベンジル) -4- [4- [4- [2- (ジメチルアミノ) エトキシ] ベンゾイル] ピペラジン-1-イル] -1H-ピラゾロ [3, 4-d] ピリミジン；  
 1- (3-エトキシベンジル) -4- [4- [4- [2- (1-ピペリジル) エトキシ] ベンゾイル] ピペラジン-1-イル] -1H-ピラゾロ [3, 4-d] ピリミジン；  
 1- (3-エトキシベンジル) -4- [4- [4- (ジメチルアミノメチル) ベンゾイル] ピペラジン-1-イル] -1H-ピラゾロ [3, 4-d] ピリミジン；  
 1- (3-エトキシベンジル) -4- [4- [4- (ジエチルアミノメチル) ベンゾイル] ピペラジン-1-イル] -1H-ピラゾロ [3, 4-d] ピリミジン；  
 1- (3-エトキシベンジル) -4- [4- [4- (1-ピロリジニルメチル) ベンゾイル] ピペラジン-1-イル] -1H-ピラゾロ [3, 4-d] ピリミジン；  
 1- (3-エトキシベンジル) -4- [4- [4- [N- (シクロプロピルカルボニル) -N- [2- (ジメチルアミノ) エチル] アミノ] ベンゾイル] ピペラジン-1-イル] -1H-ピラゾロ [3, 4-d] ピリミジン；  
 1- (3-エトキシベンジル) -4- [4- [4- [N- [ (2-メトキシエトキシ) カルボニル] -N- [2- (ジメチルアミノ) エチル] アミノ] ベンゾイル] ピペラジン-1-イル] -1H-ピラゾロ [3, 4-d] ピリミジン；  
 1- (3-エトキシベンジル) -4- [4- [4- [N-イソブチル-N- [2- (ジメチルアミノ) エチル] アミノ] ベンゾイル] ピペラジン-1-イル] -1H-ピラゾロ [3, 4-d] ピリミジン；  
 1- (3-エトキシベンジル) -4- [4- [ (1-プロピルピペリジン-4-イル) カルボニル] ピペラジン-1-イル] -1H-ピラゾロ [3, 4-d] ピリミジン；  
 1- (3-エトキシベンジル) -4- [4- [3- (1-イソプロピルピペリジン-4-イル) プロピオニル] ピペラジン-1-イル] -1H-ピラゾロ [3, 4-d] ピリミジン；  
 1- (3-エトキシベンジル) -4- [4- [[トランス-4- (ジメチルアミノメチル) シクロヘキシル] カルボニル] ピペラジン-1-イル] -1H-ピラゾロ [3, 4-d]

】ピリミジン；

1- (3-エトキシベンジル) -4- [4- [ [トランス-4- (1-ピロリジニル) シクロヘキシル] カルボニル] ピペラジン-1-イル] -1H-ピラゾロ [3, 4-d] ピリミジン；

1- (3-エトキシベンジル) -4- [4- [ (E) -3- (1-イソプロピルピペリジン-4-イル) アクリロイル] ピペラジン-1-イル] -1H-ピラゾロ [3, 4-d] ピリミジン；

1- (3-エトキシベンジル) -4- [4- [4- [3- (ジメチルアミノ) -2, 2-ジメチルプロピルオキシ] ベンゾイル] ピペラジン-1-イル] -1H-ピラゾロ [3, 4-d] ピリミジン；

1- [ (6-プロピルピリジン-2-イル) メチル] -4- [4- [4- [3- (ジメチルアミノ) -2, 2-ジメチルプロピルオキシ] ベンゾイル] ピペラジン-1-イル] -1H-ピラゾロ [3, 4-d] ピリミジン；

1- (3-エトキシベンジル) -4- [4- [4- [N-アセチル-N- [2- (1-ピロリジニル) エチル] アミノ] ベンゾイル] ピペラジン-1-イル] -1H-ピラゾロ [3, 4-d] ピリミジン；

1- (3-エトキシベンジル) -4- [4- [4- [N-アセチル-N- [2- (ジメチルアミノ) エチル] アミノ] ベンゾイル] ピペラジン-1-イル] -1H-ピラゾロ [3, 4-d] ピリミジン；

1- (3-エトキシベンジル) -4- [4- [4- (エチルアミノメチル) ベンゾイル] ピペラジン-1-イル] -1H-ピラゾロ [3, 4-d] ピリミジン；

1- (3-エトキシベンジル) -4- [4- [ [トランス-4- (1-ピペリジル) シクロヘキシル] カルボニル] ピペラジン-1-イル] -1H-ピラゾロ [3, 4-d] ピリミジン；

1- (3-エトキシベンジル) -4- [4- [ [トランス-4- ( (3S) -3-ヒドロキシ-1-ピロリジニル) シクロヘキシル] カルボニル] ピペラジン-1-イル] -1H-ピラゾロ [3, 4-d] ピリミジン；

1- (3-エトキシベンジル) -4- [4- [ [トランス-4- [N-アセチル-N- [2- (ジメチルアミノ) エチル] アミノ] シクロヘキシル] カルボニル] ピペラジン-1-イル] -1H-ピラゾロ [3, 4-d] ピリミジン；

1- (3-エトキシベンジル) -4- [4- [ [トランス-4- [N- (2-フロイル) -N- [2- (ジメチルアミノ) エチル] アミノ] シクロヘキシル] カルボニル] ピペラジン-1-イル] -1H-ピラゾロ [3, 4-d] ピリミジン；

1- (3-エトキシベンジル) -4- [4- [ [トランス-4- [N- (クロトノイル) -N- [2- (ジメチルアミノ) エチル] アミノ] シクロヘキシル] カルボニル] ピペラジン-1-イル] -1H-ピラゾロ [3, 4-d] ピリミジン；

1- (3-エトキシベンジル) -4- [4- [ [トランス-4- [N- (メチルチオカルバモイル) -N- [2- (ジメチルアミノ) エチル] アミノ] シクロヘキシル] カルボニル] ピペラジン-1-イル] -1H-ピラゾロ [3, 4-d] ピリミジン；

1- (3-エトキシベンジル) -4- [4- [4- [N-クロトノイル-N- [2- (ジメチルアミノ) エチル] アミノ] ベンゾイル] ピペラジン-1-イル] -1H-ピラゾロ [3, 4-d] ピリミジン；

1- [ (6-エトキシピリジン-2-イル) メチル] -4- [4- [ [トランス-4- (1-ピロリジニル) シクロヘキシル] カルボニル] ピペラジン-1-イル] -1H-ピラゾロ [3, 4-d] ピリミジン；

1- [ (6-プロピルピリジン-2-イル) メチル] -4- [4- [ [トランス-4- (1-ピロリジニル) シクロヘキシル] カルボニル] ピペラジン-1-イル] -1H-ピラゾロ [3, 4-d] ピリミジン；

1- [ (6-プロピルピリジン-2-イル) メチル] -4- [4- [ [トランス-4- (ジエチルアミノメチル) シクロヘキシル] カルボニル] ピペラジン-1-イル] -1H-

ピラゾロ [3, 4-d] ピリミジン;

1-[(6-プロピルピリジン-2-イル)メチル]-4-[4-[[トランス-4-[N-イソプロピル-N-(2-メトキシエチル)アミノ]メチル]シクロヘキシル]カルボニル]ピペラジン-1-イル]-1H-ピラゾロ [3, 4-d] ピリミジン;

1-[(2-プロピル-1, 3-チアゾール-4-イル)メチル]-4-[4-[4-[2, 2-ジメチル-3-(ジメチルアミノ)プロピルオキシ]ベンゾイル]ピペラジン-1-イル]-1H-ピラゾロ [3, 4-d] ピリミジン;

1-[(6-プロピルピリジン-2-イル)メチル]-4-[4-[[トランス-4-(ジプロピルアミノ)シクロヘキシル]カルボニル]ピペラジン-1-イル]-1H-ピラゾロ [3, 4-d] ピリミジン;

1-[(2-プロピル-1, 3-チアゾール-4-イル)メチル]-4-[4-[[トランス-4-(ジプロピルアミノ)シクロヘキシル]カルボニル]ピペラジン-1-イル]-1H-ピラゾロ [3, 4-d] ピリミジン;

1-[(6-プロピルピリジン-2-イル)メチル]-4-[4-[[トランス-4-(1-ピペリジル)シクロヘキシル]カルボニル]ピペラジン-1-イル]-1H-ピラゾロ [3, 4-d] ピリミジン;

1-[(6-エトキシピリジン-2-イル)メチル]-4-[4-[[トランス-4-(1-ピペリジル)シクロヘキシル]カルボニル]ピペラジン-1-イル]-1H-ピラゾロ [3, 4-d] ピリミジン;

1-[(2-プロピル-1, 3-チアゾール-4-イル)メチル]-4-[4-[[トランス-4-(1-ピペリジル)シクロヘキシル]カルボニル]ピペラジン-1-イル]-1H-ピラゾロ [3, 4-d] ピリミジン;

1-(3-エトキシベンジル)-4-[4-[[トランス-4-(エチルアミノ)シクロヘキシル]カルボニル]ピペラジン-1-イル]-1H-ピラゾロ [3, 4-d] ピリミジン;

またはそれらの薬理的に許容し得る塩があげられる。

#### 【0028】

本発明の目的化合物 [I] は、 $R^1$  及び/又は  $R^2$  における置換基上に不斉炭素原子を有する場合、当該不斉炭素原子に基づく複数の立体異性体 (ジアステレオマー異性体、光学異性体) として存在しうるが、本発明はこれらのうちのいずれか1個の立体異性体またはその混合物のいずれをも含むものである。

#### 【0029】

本発明によれば、一般式 [I] で示されるピラゾロピリミジン化合物は、下記の方法により製することができるが、これらに限定されるものではない。

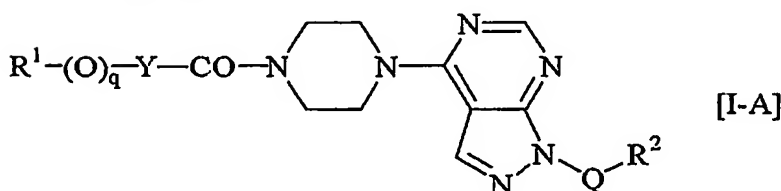
#### 【0030】

(A法)

本発明の目的化合物 [I] のうち、Zが-CO-である化合物、即ち、一般式 [I-A] :

#### 【0031】

【化3】

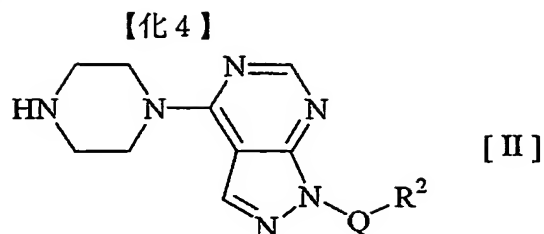


#### 【0032】

(式中、記号は前記と同一意味を有する。)

で示される化合物は、一般式 [II] :

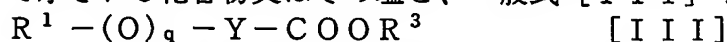
#### 【0033】



## 【0034】

(式中、記号は前記と同一意味を有する。)

で示される化合物又はその塩と、一般式 [ I I I ] :



(式中、 $R^3$  は水素原子、低級アルキル基又はベンジル基を表し、他の記号は前記と同一意味を有する。)

で示される化合物又はその塩とを反応させることにより製することができる。

## 【0035】

$R^3$  が水素原子である場合、本反応は、溶媒中、縮合剤の存在下、活性化剤の存在下又は非存在下、塩基の存在下又は非存在下で実施することができる。溶媒としては、反応に影響を及ぼさないものであればよく、例えば、塩化メチレン、クロロホルム、ジメチルホルムアミド、ジメチルアセトアミド、テトラヒドロフラン、ジオキサン、トルエン、ベンゼン、1, 2-ジクロロエタン、1-メチルピロリジノン、1, 2-ジメトキシエタン等があげられる。縮合剤としては、例えば、ジシクロヘキシルカルボジイミド (DCC)、1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル) カルボジイミド・塩酸塩 (WSC·HCl)、ジフェニルホスホリルアジド (DPPA)、カルボニルジイミダゾール (CDI)、ジエチルシアノホスホネート (DEPC)、ジイソプロピルカルボジイミド (DIPCI)、ベンゾトリアゾール-1-イル-オキシトリピロリジノホスホニウムヘキサフルオロホスフェート (PyBOP)、カルボニルジトリアゾール、N-シクロヘキシルカルボジイミド-N'-プロピルオキシメチルポリスチレン (PS-Carbodiimide)、N-エトキシカルボニル-2-エトキシ-1, 2-ジヒドロキノリン (EEDQ)、ヘキサフルオロリン酸2-(7-アザベンゾトリアゾール-1-イル)-1, 1, 3, 3-テトラメチルウロニウム (HATU)、ヘキサフルオロリン酸2-(1H-ベンゾトリアゾール-1-イル)-1, 1, 3, 3-テトラメチルウロニウム (HBTU)、ヘキサフルオロリン酸プロモトリスピロリジノホスホニウム (PyBrop)、テトラフルオロホウ酸2-(1H-ベンゾトリアゾール-1-イル)-1, 1, 3, 3-テトラメチルウロニウム (TBTU)、ヘキサクロロアンチモン酸クロロ-1, 1, 3, 3-テトラメチルウロニウム (ACTU) 等があげられる。活性化剤としては、例えば、1-ヒドロキシベンゾトリアゾール (HOBt)、ヒドロキシスクシンイミド (HOSu)、ジメチルアミノピリジン (DMAPI)、1-ヒドロキシ-7-アザベンゾトリアゾール (HOAt)、ヒドロキシフタルイミド (HOPht)、ペンタフルオロフェノール (Pfp-OH)、1-ヒドロキシベンゾトリアゾール-6-スルホンアミドメチルポリスチレン (PS-HOBt) 等があげられる。塩基としては、例えば、ピリジン、トリエチルアミン、ジイソプロピルエチルアミン、4-メチルモルホリン、1, 8-ジアザビシクロ[5, 4, 0]-ウンデセン (DBU)、等があげられる。

## 【0036】

上記本反応において、化合物 [ II ] の使用量は、化合物 [ I I I ] に対して0.3~10当量、好ましくは0.5~2当量とすることができる。縮合剤の使用量は、化合物 [ II ] 又は [ I I I ] に対して1~10当量、好ましくは1.5~4当量とすることができる。塩基の使用量は、化合物 [ II ] 又は [ I I I ] に対して1~10当量、好ましくは2~4当量とすることができる。活性化剤の使用量は、化合物 [ II ] 又は [ I I I ] に対して1~10当量、好ましくは1.5~4当量とすることができる。本反応は、-20~80℃、好ましくは0~30℃で実施することができる。

## 【0037】

なお、一般式【III】において、 $R^3$  が水素原子である場合、当該化合物を対応する酸ハライド又は混合酸無水物等の反応性誘導体に変換した後、該反応性誘導体を上記塩基の存在下、溶媒中又は無溶媒で化合物【II】と反応させることにより化合物【I-A】を製することもできる。

## 【0038】

また、一般式【III】において、 $R^3$  が低級アルキル基又はベンジル基である場合、本反応は、該エステル化合物を常法の加水分解、塩酸、ギ酸、トリフルオロ酢酸等による酸分解、又は還元反応により対応するカルボン酸化合物に変換した後、当該カルボン酸化合物と化合物【II】とを上記と同様に処理することにより実施することもできる。

## 【0039】

更に、 $R^3$  が低級アルキル基又はベンジル基である場合、本反応は、塩基の存在下、溶媒中又は無溶媒で、化合物【II】と化合物【III】とを直接反応させることにより実施することができる。溶媒としては、反応に影響を及ぼさないものであればよく、例えば、塩化メチレン、クロロホルム、ジメチルホルムアミド、ジメチルアセトアミド、テトラヒドロフラン、ジオキサン、トルエン、ベンゼン、1,2-ジクロロエタン、1-メチルピロリジノン、メタノール、エタノール、イソプロパノール等があげられる。塩基としては、例えば、トリエチルアミン、ジイソプロピルエチルアミン、4-メチルモルホリン、1,8-ジアザビシクロ[5,4,0]-ウンデセン (DBU)、ジメチルアミノピリジン (DMAP) 等があげられる。

## 【0040】

上記本反応において、化合物【III】の使用量は、化合物【II】に対して0.3～1.0当量、好ましくは0.5～2当量とすることができる。塩基の使用量は、化合物【II】又は【III】に対して1～10当量、好ましくは、1～4当量とすることができる。本反応は、25～150℃、好ましくは60～100℃で実施することができる。

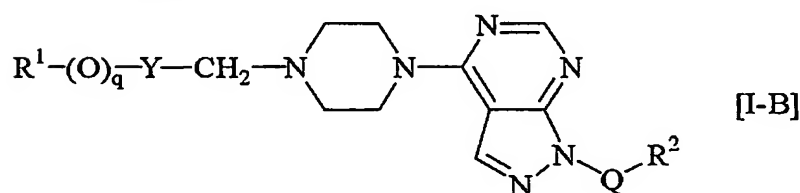
## 【0041】

(B法)

本発明の目的化合物【I】のうち、Zが $-CH_2-$ で示される基である化合物、即ち、一般式【I-B】:

## 【0042】

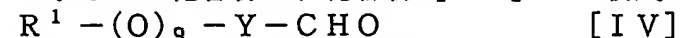
【化5】



## 【0043】

(式中、記号は前記と同一意味を有する。)

で示される化合物は、化合物【II】と一般式【IV】:



(式中、記号は前記と同一意味を有する。)

で示されるアルデヒド化合物 (低級アルカナールもしくはアリアル低級アルカナール) とを溶媒中還元剤の存在下で反応させることにより製することができる。

## 【0044】

溶媒としては、反応に影響を及ぼさないものであればよく、例えば、塩化メチレン、クロロホルム、1,2-ジクロロエタン、N,N-ジメチルホルムアミド、N,N-ジメチルアセトアミド、1-メチルピロリジノン、テトラヒドロフラン、1,2-ジメトキシエタン、1,4-ジオキサン、トルエン、ベンゼン、エタノール、メタノール、イソプロパノール、酢酸等があげられる。還元剤としては、例えば、マクロポーラストリエチルアン

モニウムメチルポリスチレンシアノボロヒドリド (MP-Cyanoborohydride)、水素化ホウ素ナトリウム、トリアセトキシ水素化ホウ素ナトリウム、シアノ水素化ホウ素ナトリウム等があげられる。還元剤の使用量は、化合物 [I I] に対して 1~10 当量、好ましくは 1~4 当量とすることができる。

【0045】

本反応は、 $-20 \sim 100^{\circ}\text{C}$ 、好ましくは  $0 \sim 40^{\circ}\text{C}$  で実施することができる。

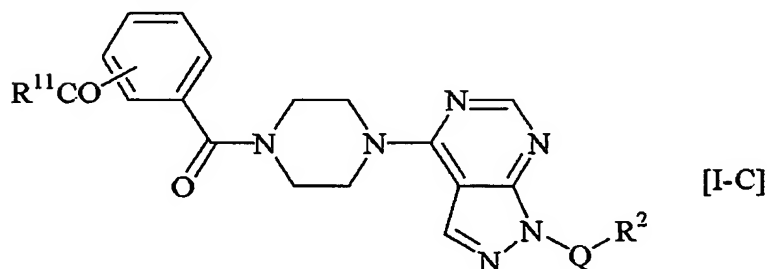
【0046】

(C法)

本発明の目的化合物 [I] のうち、一般式 [I-C] :

【0047】

【化6】



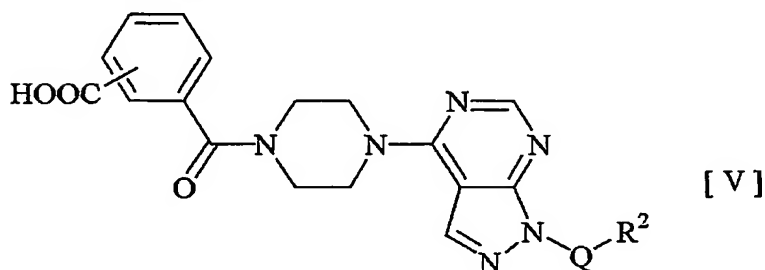
【0048】

(式中、 $R^{11}$  は低級アルキル基、モノもしくはジ低級アルキルアミノ低級アルキル基及び含窒素脂肪族複素単環式基置換低級アルキル基から選ばれる基で置換されていてもよいアミノ基を表し、他の記号は前記と同一意味を有する。)

で示される化合物は、例えば、一般式 [V] :

【0049】

【化7】



【0050】

(式中、記号は前記と同一意味を有する。)

で示されるカルボン酸化合物又はその塩と、一般式 [VI] :

$R^{11}-H$  [VI]

(式中、記号は前記と同一意味を表す。)

で示されるアミン化合物又はその塩とを反応させることにより製することもできる。

【0051】

本反応は、溶媒中、縮合剤の存在下、活性化剤の存在下又は非存在下、塩基の存在下又は非存在下で実施することができる。溶媒、縮合剤、活性化剤及び塩基としては、上記A法で例示された溶媒、縮合剤、活性化剤および塩基を適宜使用することができる。

【0052】

上記本反応において、化合物 [V] の使用量は、化合物 [VI] に対して 0.5~3 当量、好ましくは 1~2 当量とすることができる。縮合剤の使用量は、化合物 [V] 又は [VI] に対して 1~10 当量、好ましくは 1.5~4 当量とすることができる。塩基の使用量は、化合物 [V] 又は [VI] に対して 1~10 当量、好ましくは 2~4 当量とすることができる。活性化剤の使用量は、化合物 [V] 又は [VI] に対して 1~10 当量、

好ましくは 1.5～4 当量とすることができる。本反応は、 $-20\sim 80^{\circ}\text{C}$ 、好ましくは  $0\sim 30^{\circ}\text{C}$  で実施することができる。

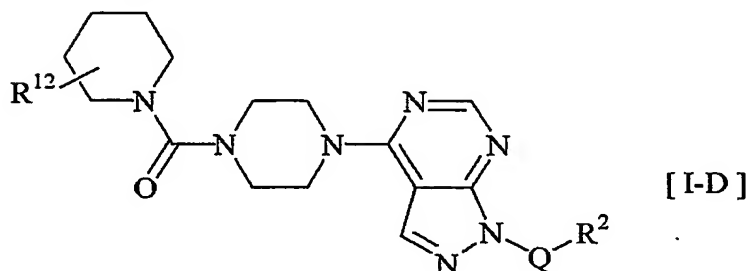
【0053】

(D法)

本発明の目的化合物 [I] のうち、一般式 [I-D] :

【0054】

【化8】



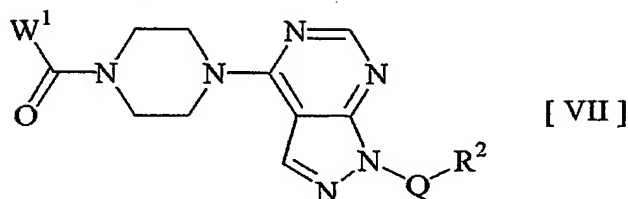
【0055】

(式中、 $R^{1,2}$  は含窒素脂肪族複素単環式基を表し、他の記号は前記と同一意味を有する)

で示される化合物は、例えば、一般式 [VII] :

【0056】

【化9】



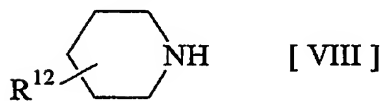
【0057】

(式中、 $W^1$  は反応性残基を表し、他の記号は前記と同一意味を有する)

で示される化合物と一般式 [VIII] :

【0058】

【化10】



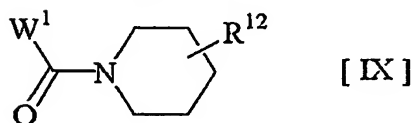
【0059】

(式中、記号は前記と同一意味を有する。)

で示されるピペリジン化合物又はその塩とを反応させるか、或いは、化合物 [II] と一般式 [IX] :

【0060】

【化11】



【0061】

(式中、記号は前記と同一意味を有する。)

で示される化合物とを反応させることにより製することができる。

【0062】

化合物 [VII] 及び [VIII]、或いは化合物 [II] 及び [IX] から化合物 [

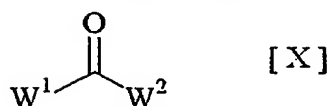
I-D] を得る反応は、いずれも、溶媒中、塩基の存在下実施することができる。溶媒は、反応に影響を及ぼさないものであればよく、例えば、クロロホルム、塩化メチレン、1, 2-ジクロロエタン、テトラヒドロフラン、ジオキサン、酢酸エチル、ジメチルホルムアミド、ジメチルアセトアミド、1-メチル-2-ピロリドン、ジメチルスルホキシド、トルエンなどがあげられ、塩基としては、トリエチルアミン、ジイソプロピルエチルアミン、N-メチルモルホリン、ピリジンなどがあげられる。化合物 [VII] 又は [II] の使用量は、化合物 [VI] 又は [IX] に対して 0.8~3 当量とすればよく、好ましくは 1~1.5 当量である。塩基の使用量は、化合物 [VI] もしくは [VII] 又は化合物 [II] もしくは [IX] に対して 1~4 当量とすればよく、好ましくは 2~3 当量である。本反応は、25~150℃、好ましくは 60~120℃で実施することができる。

【0063】

化合物 [VI] は、化合物 [II] と一般式 [X] :

【0064】

【化12】



【0065】

(式中、W<sup>2</sup> は反応性残基、W<sup>1</sup> は前記と同一意味を有する)

で示される化合物 (ホスゲン、ホスゲン前駆体またはホスゲン等価体等) とを反応させることにより製することができ、また、化合物 [IX] は、化合物 [VII] と前記化合物 [X] とを反応させることにより製することができる。当該化合物 [X] において、W<sup>1</sup> および W<sup>2</sup> で示される反応性残基としては、例えば、ハロゲン原子、フェノキシ基、p-ニトロフェノキシ基、低級アルコキシ基又は含窒素芳香族複素単環式基が挙げられる。

【0066】

上記化合物 [VI] 又は [IX] を得る反応は、溶媒中、塩基の存在下実施することができる。溶媒は、反応に影響を及ぼさないものであればよく、例えば、クロロホルム、塩化メチレン、1, 2-ジクロロエタン、テトラヒドロフラン、ジオキサン、酢酸エチル、ジメチルホルムアミド、ジメチルアセトアミド、1-メチル-2-ピロリドン、ジメチルスルホキシド、トルエン等があげられ、塩基としては、トリエチルアミン、ジイソプロピルエチルアミン、N-メチルモルホリン、ピリジン等があげられる。ホスゲン前駆体としては、例えば、トリホスゲン、ジホスゲン (ホスゲンダイマー) 等があげられ、ホスゲン等価体としては、例えば、クロロギ酸 p-ニトロフェニル、1, 1'-カルボニルジイミダゾール、クロロ炭酸ジフェニル、炭酸ジエチル、N, N'-ジスクシンイミジルカーボネート、ジピリジン-2-イルカーボネート等があげられる。化合物 [X] の使用量は、化合物 [II] 又は [VII] に対して 0.2~4 当量とすればよく、好ましくは 0.4~2 当量である。塩基の使用量は、化合物 [II] もしくは [VII] に対して 3~6 当量とすればよく、好ましくは 3~4 当量である。本反応は、-4~60℃、好ましくは 0~30℃で実施することができる。

【0067】

なお、本方法においては、化合物 [VI] 又は [IX] を単離することなく、連続的に化合物 [I-D] を得ることも可能である。

【0068】

本発明の目的化合物 [I] は、上述の如くして得られる化合物の R<sup>1</sup> 上の置換基を、さらに目的とする他の置換基へ変換することによっても製造することができる。このような置換基の変換方法は、目的とする置換基の種類に応じて適宜選択すればよいが、例えば (a 法) ~ (e 法) の如く実施することができる。

【0069】

(a 法)

$R^1$  上の置換基として置換された低級アルコキシ基を含む基を有する本発明の目的化合物 [I] は、 $R^1$  上の置換基として水酸基を含む基を有する本発明の化合物と、対応する置換基を有するハロゲン化低級アルキルとを、塩基（例えば、水素化ナトリウム、炭酸カリウム）の存在下反応させることにより得られる。

## 【0070】

あるいは、 $R^1$  上の置換基として水酸基を含む基を有する本発明の化合物と、対応する置換基を有する低級アルカノールとを、適当な溶媒中、トリフェニルホスフィンおよびアゾジカルボン酸ジイソプロピルの存在下で反応させることによっても得られる。

## 【0071】

## (b 法)

$R^1$  上の置換基として低級アルキルアミノ基を含む基を有する本発明の化合物 [I] は、 $R^1$  上の置換基として1級もしくは2級アミノ基を含む基を有する本発明の化合物と、対応するアルキルハライドとを適当な溶媒中、塩基の存在下反応させることにより得ることができる。

## 【0072】

## (c 法)

$R^1$  上の置換基として低級アルカノイルアミノ基などのアシルアミノ基を含む基を有する本発明の化合物 [I] は、 $R^1$  上の置換基として1級もしくは2級アミノ基を含む基を有する本発明の化合物と、対応するカルボン酸もしくはチオカルボン酸化合物とを前記 A 法と同様に反応させることにより得られる。

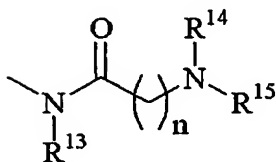
## 【0073】

## (d 法)

$R^1$  上の置換基として下式：

## 【0074】

## 【化13】



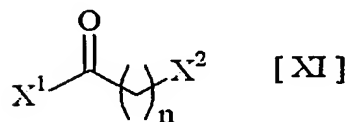
## 【0075】

(式中、 $R^{13}$  は水素原子もしくは低級アルキル基、 $R^{14}$ 、 $R^{15}$  は、互いに結合して環を形成していてもよい低級アルキル基、 $n$  は1または2の整数を表す)

で示される基を含む基を有する本発明の目的化合物 [I] は、 $R^1$  上の置換基として1級もしくは2級アミノ基を含む基を有する本発明の化合物と、一般式 [XI]：

## 【0076】

## 【化14】



## 【0077】

(式中、 $X^1$  及び  $X^2$  はハロゲン原子を表し、他の記号は前記と同一意味を表す)で示される化合物とを適当な溶媒中、塩基の存在下反応させた後、得られる生成物と、一般式 [XII]：



(式中、記号は前記と同一意味を表す)

で示されるアミン化合物とを反応させることにより製することもできる。なお、本反応は、同一反応容器内で中間生成物を単離することなく実施することも可能である。

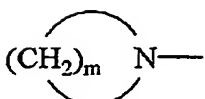
## 【0078】

(e 法)

$R^1$  上の置換基として下式：

【 0 0 7 9 】

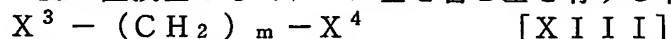
【化 1 5】



【0080】

(式中、 $m$ は5または6の整数を表す)

で示される含窒素脂肪族複素単環式基を含む基を有する本発明の目的化合物 [I] は、R<sup>1</sup> 上の置換基としてアミノ基を含む基を有する本発明の化合物と、一般式 [XII] :



(式中、 $X^3$  及び  $X^4$  はハロゲン原子、他の記号は前記と同一意味を表す。)

で示される化合物とを適当な溶媒中、塩基の存在下反応させることにより得ることができる。

【0081】

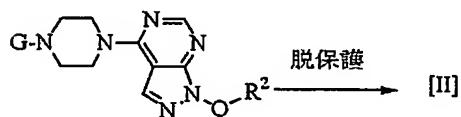
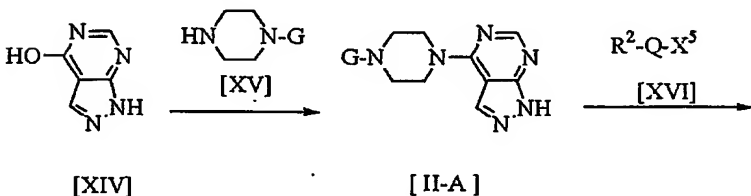
上記A～Cおよびa～e法を行うにあたり、原料化合物ないし各中間体がアミノ基などの官能基を有する場合、合成化学の常法により該官能基に適切な保護基を導入し、必要が無くなればそれらの保護基を適宜除去してもよい。

【0082】

本発明の目的化合物 [I] の合成中間体である化合物 [II] は、例えば、WO 02/79189号記載の方法に従い、次のようにして化合物 [XIV] と化合物 [XV] とを反応させて化合物 [II-A] を製し、さらに化合物 [XVI] を反応させて化合物 [II-B] を製した後、常法により、当該化合物からアミノ基の保護基を除去することにより製することができる。

【 0 0 8 3 】

【化 1 6】



[ U-B ]

【0084】

(式中、Gはアミノ基の保護基を表し、他の記号は前記と同一意味を有する。)

上記化合物〔I I-A〕を製する反応は、溶媒の存在下又は非存在下、活性化剤の存在下又は非存在下、添加剤の存在下又は非存在下で実施することができる。溶媒としては、反応に影響を及ぼさないものであればよく、例えば、キシレン、クロロホルム等があげられる。活性化剤としては、例えば、ヘキサメチルジシラザン、N，O-ビストリメチルシリルアセトアミド、クロロトリメチルシラン等があげられる。添加剤としては、例えば、硫酸アンモニウム、クロロトリメチルシラン、トリエチルアミン塩酸塩、ピリジン塩酸塩、トリエチルアミン等があげられる。

【0085】

上記化合物 [I I-B] は、化合物 [I I-A] と一般式 [X V I] :



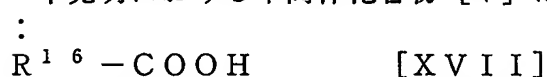
(式中、 $X^5$  は水酸基もしくは脱離基を表し、他の記号は前記と同一意味を有する。) で示される低級アルカノールもしくは脱離基を有する低級アルキルとを適当な溶媒中、脱水剤もしくは塩基の存在下で反応させることにより製することができる。溶媒としては、反応に影響を及ぼさないものであればよく、例えば、塩化メチレン、クロロホルム、1, 2-ジクロロエタン、N, N-ジメチルホルムアミド、N, N-ジメチルアセトアミド、1-メチルピロリジノン、テトラヒドロフラン、1, 2-ジメトキシエタン、1, 4-ジオキサン、トルエン、ベンゼン等があげられる。 $X^5$  が水酸基の場合、脱水剤としては、例えば、アゾジカルボン酸ジエステルおよび3置換ホスフィンまたはホスホランの組み合わせ等、また、 $X^5$  が脱離基、例えば、ハロゲン基、低級アルキルスルホニルオキシ基もしくはアリールスルホニルオキシ基等の場合、塩基としては、水酸化リチウム等の水酸化アルカリ金属、水素化アルカリ金属、炭酸アルカリ金属、アルカリ金属低級アルコキシド、もしくはリチウムジイソプロピルアミド(LDA)等があげられる。

## 【0086】

更に、上記化合物 [II-B] において、アミノ基の保護基Gとしては、例えば、ベンジル基、低級アルコキシカルボニル基等があげられ、これら保護基は慣用の方法により除去することができる。

## 【0087】

本発明における中間体化合物 [V] は、例えば、化合物 [II] と一般式 [XVII]



( $R^{16}$  は保護もしくはエステル化されたカルボキシル基で置換されたフェニル基を表す。)

で示される化合物又はその反応性誘導体(例えば、酸クロリドの如き対応酸ハライド等)とを反応させ、生成物から常法に従って保護基もしくはエステル残基を除去することにより得ることができる。

## 【0088】

本発明の目的化合物 [I]、およびその合成中間体 [III] 又は [IV] は、上述の如くして得られる化合物の  $R^1$  上の置換基および/または  $R^2$  上の置換基を、目的とする他の置換基へ変換することによっても製造することができる。このような置換基の変換方法は、目的とする置換基の種類に応じて適宜選択すればよく、例えば、O-アルキル化反応、還元的アミノ化反応等を適用することにより製することができる。

## 【0089】

上述の [A法] ~ [C法] および [a] ~ [e] 法等の如くして得られる本発明の目的化合物 [I] は、所望により、薬理的に許容しうる塩に変換することもできる。薬理的に許容しうる塩への変換は、当業者に公知の方法に従って行なえばよい。

## 【0090】

なお、本発明において、低級アルキルまたは低級アルコキシとしては、炭素数1~6の直鎖状または分岐鎖状のものが挙げられ、とりわけ炭素数1~4のものが挙げられる。また、低級アルカノイルとしては、炭素数2~7、とりわけ炭素数2~5の直鎖状または分岐鎖状のものが挙げられ、シクロ低級アルキルとしては、炭素数3~8、とりわけ炭素数3~6のものが挙げられる。低級アルケニルとしては、炭素数2~8、とりわけ炭素数2~4のものが挙げられる。低級アルキニルとしては、炭素数2~8、とりわけ炭素数2~4のものが挙げられる。低級アルキレンとしては、炭素数1~8、とりわけ炭素数1~6の直鎖状または分岐鎖状のものが挙げられる。さらに、ハロゲン原子としては、フッ素原子、塩素原子、臭素原子またはヨウ素原子が挙げられる。低級アルケノイルとしては、炭素数3~8の直鎖または分岐鎖アルケノイル基、とりわけ炭素数3~6の直鎖または分岐鎖アルケノイル基があげられる。ヘテロアリールとしては、窒素原子、硫黄原子及び酸素原子から選ばれる少なくとも1個の異項原子を含有する5~14員のヘテロアリールがあげられ、とりわけ、少なくとも1個の窒素原子を異項原子として含有する5~10員の単

環式もしくは二環式アリールがあげられる。

【発明の効果】

【0091】

本発明の目的化合物 [I] 又はその薬理的に許容し得る塩は、SKチャネル遮断薬として知られているアパミンとの競合結合試験において、アパミンに対する優位な拮抗作用を示すことから、SKチャネル遮断薬として有用である。従って、本発明の目的化合物 [I] 又はその薬理的に許容し得る塩は、SKチャネルに関連する疾患の予防・治療、例えば、便秘症や過敏性腸症候群などの消化管運動機能不全、学習記憶障害、感情障害、アルツハイマー型痴呆症などの中枢性疾患、筋緊張性ジストロフィー、および睡眠時無呼吸症の予防・治療への適用が考えられる。

【0092】

また、本発明の目的化合物 [I] は低毒性であり、医薬として安全性が高いという特長をも有する。

【0093】

本発明の目的化合物 [I] は、遊離の形でも、それらの薬理的に許容し得る塩の形でも医薬用途に使用することができる。薬理的に許容しうる塩としては、例えば、塩酸塩、硫酸塩、リン酸塩又は臭化水素酸塩の如き無機酸塩、酢酸塩、フマル酸塩、シュウ酸塩、クエン酸塩、メタンスルホン酸塩、ベンゼンスルホン酸塩、トシル酸塩又はマレイン酸塩の如き有機酸塩等が挙げられる。また、カルボキシ基等の置換基を有する場合には塩基との塩（例えばナトリウム塩、カリウム塩等のアルカリ金属塩又はカルシウム塩の如きアルカリ土類金属塩）が挙げられる。

【0094】

本発明の目的化合物 [I] もしくはその塩、又は合成中間体 [II] もしくはその塩は、その分子内塩や付加物、それらの溶媒和物あるいは水和物等をいずれも含むものである。

【0095】

本発明の目的化合物 [I] 又はその薬理的に許容しうる塩は経口的にも非経口的にも投与することができ、また、錠剤、顆粒剤、カプセル剤、散剤、注射剤、吸入剤等の慣用の医薬製剤として用いることができる。

【0096】

本発明の目的化合物 [I] 又はその薬理的に許容し得る塩の投与量は、投与方法、患者の年齢、体重、状態によっても異なるが、注射剤とすれば、通常、1日当たり約0.0001~1mg/kg、とりわけ約0.001~0.1mg/kg程度、経口剤とすれば、通常、1日当たり約0.001~100mg/kg、とりわけ約0.01~10mg/kg程度とするのが好ましい。

【発明を実施するための最良の形態】

【0097】

上記例示の各方法で合成される本発明の目的化合物の具体例（実施例）を下記に示すが、これにより本発明が限定されるものではない。

【実施例】

【0098】

実施例1

4-[N-(シクロプロピルカルボニル)-N-[2-(ジメチルアミノ)エチル]アミノ]安息香酸エチル（参考例11で得られる化合物）106mgのエタノール3mL溶液に、2規定水酸化ナトリウム水溶液21μLを加え、室温で終夜攪拌する。反応液に2規定塩酸42μLを加えた後、濃縮して、粗生成カルボン酸化合物を得る。該化合物に塩化メチレン2mL、1-(3-エトキシベンジル)-4-ピペラジーン-1-イル-1H-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン2塩酸塩（WO02/79189記載の化合物）105mg、1-ヒドロキシベンゾトリアゾール51.7mg、トリエチルアミン124.5μL、1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド塩酸塩73.4

mgを順次加え、室温で19時間攪拌する。反応液をクロロホルム5mLで希釈後、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液10mLを加えて攪拌後、有機層を分離し、濃縮する。得られる粗生成物をNHシリカゲルフラッシュカラムクロマトグラフィー (Chromatorex NHシリカゲル; 富士シリシアケミカル製、溶媒; 酢酸エチル/クロロホルム=1:0~0:1) で精製することにより、1-(3-エトキシベンジル)-4-[4-[4-[N-(シクロプロピルカルボニル)-N-[2-(ジメチルアミノ)エチル]アミノ]ベンゾイル]ピペラジン-1-イル]-1H-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン(127mg、収率84%)をアモルファス固体として得る。

MS (APCI)  $m/z$ ; 597  $[M+H]^+$ 。

【0099】

#### 実施例2

トランス-4-(1-ピロリジニル)シクロヘキサンカルボン酸・塩酸塩(参考例87(2)で得られる化合物)26mgに塩化メチレン3.5mL、1-(3-エトキシベンジル)-4-ピペラジン-1-イル-1H-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン2塩酸塩30mg、1-ヒドロキシベンゾトリアゾールの0.5M N,N-ジメチルホルムアミド溶液219 $\mu$ L、トリエチルアミン35.6 $\mu$ L、N-シクロヘキシルカルボジイミド-N'-プロピルオキシメチルポリスチレン (PS-Carbodiimide 0.94mmol/g; アルゴノートテクノロジー製)310.4mgを順次加え、並列反応装置 (Quest 210; アルゴノートテクノロジー製)を用いて室温で24時間攪拌する。反応液にマクロポーラストリエチルアンモニウムメチルポリスチレンカルボネート (MP-Carbonate 3.04mmol/g; アルゴノートテクノロジー製)120mgを加えて室温で3時間攪拌する。反応液から液層を分離した後、樹脂残渣をクロロホルム、メタノールで順次洗浄後、洗浄液を先の反応液とあわせて遠心濃縮機で溶媒を留去する。得られる粗生成物は高速液体クロマトグラフィー (XTerra PrepMS C18カラム; ウォーターズ製、溶媒; 10mM炭酸アンモニウム/メタノール=1:1~5:95) で精製することにより、1-(3-エトキシベンジル)-4-[4-[トランス-4-(1-ピロリジニル)シクロヘキシル]カルボニル]ピペラジン-1-イル]-1H-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン(27mg、収率71%)をアモルファス固体として得る。

MS (APCI)  $m/z$ ; 518  $[M+H]^+$

IR (Nujol)  $cm^{-1}$ ; 1634、1596、1555、1459。

【0100】

#### 実施例3

4-[2-(ジメチルアミノ)エトキシ]安息香酸・塩酸塩(参考例78(2)で得られる化合物)66mgに塩化メチレン2mL、1-(3-エトキシベンジル)-4-ピペラジン-1-イル-1H-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン2塩酸塩100mg、1-ヒドロキシベンゾトリアゾール49.3mg、トリエチルアミン118.6 $\mu$ L、1-エチル-3-[3-(ジメチルアミノ)プロピル]カルボジイミド塩酸塩70mgを順次加え、室温で17時間攪拌する。反応液をクロロホルム5mLで希釈後、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液10mLを加えて攪拌後、有機層を分離し、濃縮する。得られる粗生成物をNHシリカゲルフラッシュカラムクロマトグラフィー (溶媒; 酢酸エチル/クロロホルム=1:0~0:1) で精製することにより、1-(3-エトキシベンジル)-4-[4-[4-[2-(ジメチルアミノ)エトキシ]ベンゾイル]ピペラジン-1-イル]-1H-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン(103mg、収率69%)をアモルファス固体として得る。

MS (APCI)  $m/z$ ; 530  $[M+H]^+$ 。

【0101】

#### 実施例4

(1) 1-(3-エトキシベンジル)-4-ピペラジン-1-イル-1H-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン2塩酸塩2g、トリエチルアミン2.18mLの塩化メチレン20

mL 懸濁液に、氷冷下テレフタル酸モノメチルクロリド 970 mg の塩化メチレン 10 mL 溶液を滴下し、室温で 1 日攪拌する。反応液に水を加えて 30 分攪拌、静置後、塩化メチレン層を分離し、水層をクロロホルムで抽出して先の塩化メチレン層に合わせ、飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥して濃縮する。得られる粗生成物はシリカゲルフラッシュカラムクロマトグラフィー（バイオタージ Flash 40M、酢酸エチル／ヘキサン＝1：1）で精製することにより、1-（3-エトキシベンジル）-4-〔4-〔4-（メトキシカルボニル）ベンゾイル〕ピペラジーン-1-イル〕-1H-ピラゾロ〔3, 4-d〕ピリミジン（2.4 g、収率 98%）をアモルファス固体として得る。MS（APCI） $m/z$ ；501（M+H）<sup>+</sup>。

（2）上記（1）で得られる化合物 2.4 g のエタノール／テトラヒドロフラン（1：1、25 mL）の懸濁液に 10% 水酸化ナトリウム水溶液 10 mL を滴下し、室温で 19 時間攪拌する。反応液をクロロホルムで希釈し、10% クエン酸水溶液で中和した後、クロロホルムで 2 回抽出する。抽出液を飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、濃縮する。得られる粗生成カルボン酸化合物 50 mg、N, N-ジエチルエチレンジアミン 35.8 mg、1-ヒドロキシベンゾトリアゾールの 0.5 M N, N-ジメチルホルムアミド溶液 308  $\mu$ L、N-シクロヘキシルカルボジイミド-N'-プロピルオキシメチルポリスチレン（PS-Carbodiimide 0.94 mmol/g）328 mg を順次加え、並列反応装置（Quest 210）を用い、室温で 24 時間攪拌する。反応液にマクロポーラストリエチルアンモニウムメチルポリスチレンカーボネート（MP-Carbonate 3.04 mmol/g）120 mg を加えて室温で 1 時間攪拌後、液層を分離し、樹脂残渣をクロロホルム、メタノールで順次洗浄後、洗浄液を上記反応液とあわせて濃縮する。得られる粗生成物を高速液体クロマトグラフィー（XTerra PrepMS C18 カラム、溶媒；10 mM 炭酸アンモニウム／メタノール＝80：20～5：95）で精製することにより 1-（3-エトキシベンジル）-4-〔4-〔4-〔2-（ジエチルアミノ）エチルカルバモイル〕ベンゾイル〕ピペラジーン-1-イル〕-1H-ピラゾロ〔3, 4-d〕ピリミジン（15.6 mg、収率 19%）をアモルファス固体として得る。

MS（APCI） $m/z$ ；585 [M+H]<sup>+</sup>。

（3）上記（1）で得られる化合物をエタノール 1 mL に溶解し、2 規定塩酸 16  $\mu$ L 加えた後、溶媒を留去し、残渣を水に溶解後、凍結乾燥することにより、1-（3-エトキシベンジル）-4-〔4-〔4-〔2-（ジエチルアミノ）エチルカルバモイル〕ベンゾイル〕ピペラジーン-1-イル〕-1H-ピラゾロ〔3, 4-d〕ピリミジン・塩酸塩をアモルファス粉末として得る。

MS（APCI） $m/z$ ；585 [M+H]<sup>+</sup>。

#### 【0102】

##### 実施例 5

（1）参考例 1（3）で得られる化合物を実施例 1 と同様に処理することにより、1-（3-エトキシベンジル）-4-〔4-〔4-〔N-〔3-（ジメチルアミノ）プロピオニル〕-N-〔2-（ジメチルアミノ）エチル〕アミノ〕ベンゾイル〕ピペラジーン-1-イル〕-1H-ピラゾロ〔3, 4-d〕ピリミジンをアモルファス固体として得る。

（2）上記（1）で得られる化合物 131 mg とフマル酸 24.2 mg との混合物を水に溶解した後、凍結乾燥することにより、1-（3-エトキシベンジル）-4-〔4-〔4-〔N-〔3-（ジメチルアミノ）プロピオニル〕-N-〔2-（ジメチルアミノ）エチル〕アミノ〕ベンゾイル〕ピペラジーン-1-イル〕-1H-ピラゾロ〔3, 4-d〕ピリミジン・フマル酸塩を粉末として得る。

MS（APCI） $m/z$ ；628 [M+H]<sup>+</sup>。

#### 【0103】

##### 実施例 6

4-〔N-〔（2-メトキシエトキシ）カルボニル〕-N-〔2-（ジメチルアミノ）エチル〕アミノ〕ベンズアルデヒド（参考例 97 で得られる化合物）90 mg にテトラヒ

ドロフラン 1.5 mL、1-(3-エトキシベンジル)-4-(1-ピペラジニル)-1H-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン・2塩酸塩 100 mg、トリエチルアミン 90  $\mu$ L、酢酸 73  $\mu$ L、マクロポーラストリエチルアンモニウムメチルポリスチレンシアノボロヒドリド (MP-Cyanoborohydride 2.04 mmol/g; アルゴノートテクノロジー製) を順次加え、並列反応装置 (Mini Block; メトラートレド製) を用いて、室温で 18 時間振とうする。反応液を分離し、樹脂残渣をテトラヒドロフランで 3 回洗浄し、該洗浄液と前記反応液とを合わせて濃縮する。得られる粗生成物を NH シリカゲルフラッシュカラムクロマトグラフィー (溶媒; 酢酸エチル/クロロホルム = 1:0~0:1) で精製することにより、1-(3-エトキシベンジル)-4-[4-[4-[N-(2-メトキシエトキシ)カルボニル]-N-(2-(ジメチルアミノ)エチル)アミノ]ベンジル]ピペラジニン-1-イル]-1H-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン (159 mg、収率 38%) をアモルファス固体として得る。

MS (APCI) m/z; 617 [M+H]<sup>+</sup>。

【0104】

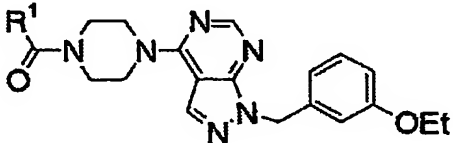
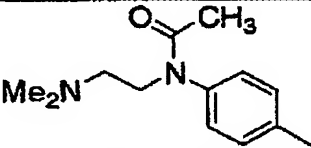
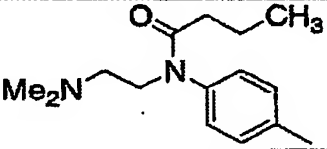
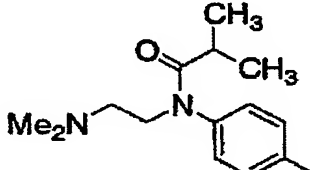
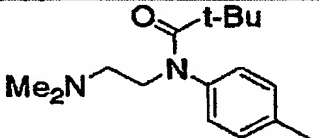
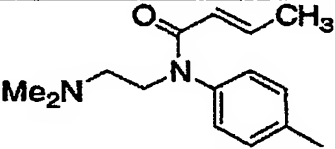
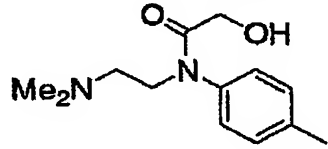
実施例 7~83

対応原料化合物を実施例 1、或いは実施例 1 及び実施例 4 (2) と同様に処理することにより、下記第 1 表記載の化合物を得る。

【0105】

【表 1】

第 1 表 (その 1)

		
実施例番号	R <sup>1</sup>	物理恒数等
7*		アモルファス固体 MS(APCI)571[M+H] <sup>+</sup>
8*		アモルファス固体 MS(APCI)599[M+H] <sup>+</sup>
9*		アモルファス固体 MS(APCI)599[M+H] <sup>+</sup>
10*		アモルファス固体 MS(APCI)613[M+H] <sup>+</sup>
11*		アモルファス固体 MS(APCI)597[M+H] <sup>+</sup>
12*		アモルファス固体 MS(APCI)587[M+H] <sup>+</sup>

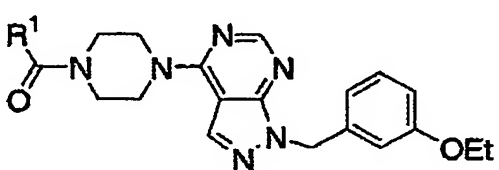
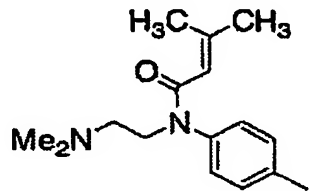
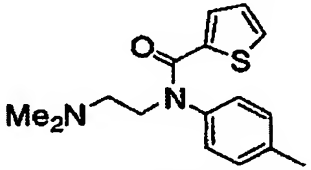
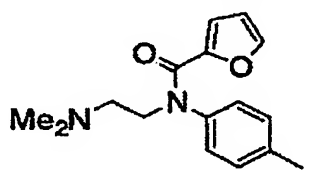
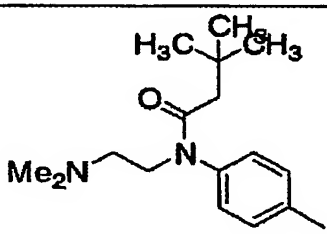
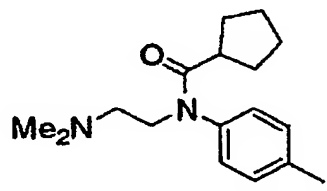
\*: 塩酸塩

Me: メチル基、Et: エチル基、t-Bu: tert-ブチル基

【0106】

【表 2】

第 1 表 (その 2)

		
実施例番号	R <sup>1</sup>	物理恒数等
13*		アモルファス固体 MS(APCI)611[M+H]⁺
14		アモルファス固体 MS(APCI)639[M+H]⁺
15		アモルファス固体 MS(APCI)623[M+H]⁺
16*		アモルファス固体 MS(APCI)627[M+H]⁺
17*		アモルファス固体 MS(APCI)625[M+H]⁺

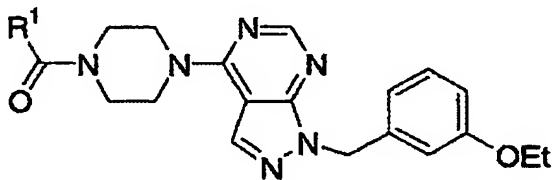
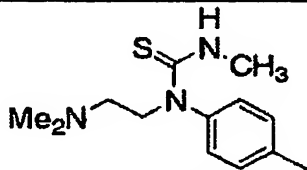
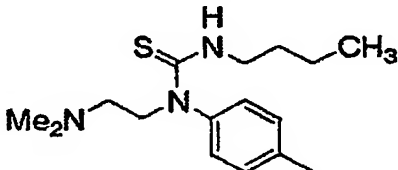
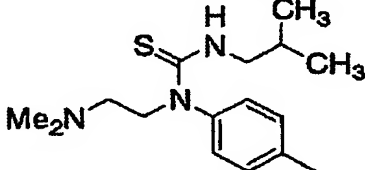
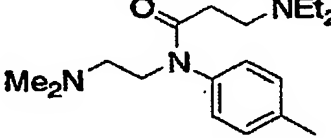
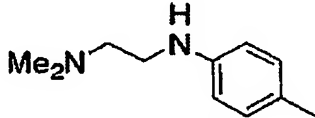
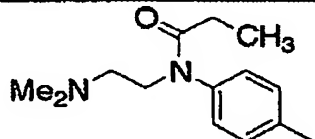
\*: 塩酸塩

Me: メチル基、Et: エチル基

【0107】

【表 3】

第 1 表 (その 3)

		
実施例番号	R <sup>1</sup>	物理恒数等
18*		アモルファス固体 MS(APCI)602[M+H] <sup>+</sup>
19*		アモルファス固体 MS(APCI)644[M+H] <sup>+</sup>
20*		アモルファス固体 MS(APCI)644[M+H] <sup>+</sup>
21		アモルファス固体 MS(APCI)656[M+H] <sup>+</sup>
22		アモルファス固体 MS(APCI)529[M+H] <sup>+</sup>
23		アモルファス固体 MS(APCI)585[M+H] <sup>+</sup>

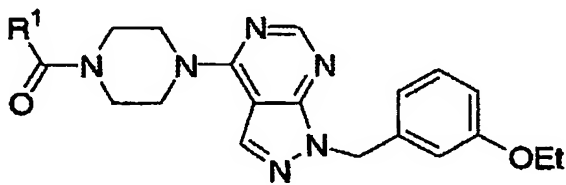
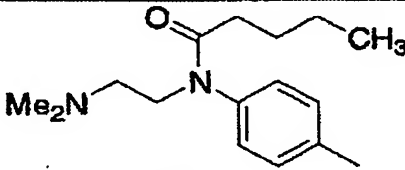
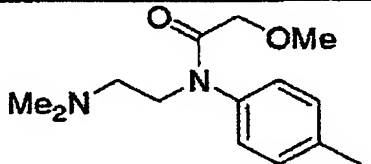
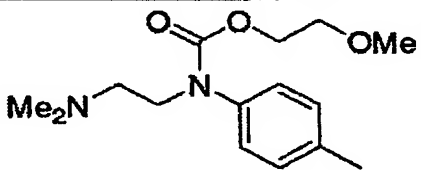
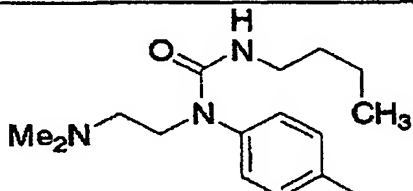
\*: 塩酸塩

Me: メチル基、Et: エチル基

【0108】

【表 4】

第 1 表 (その 4)

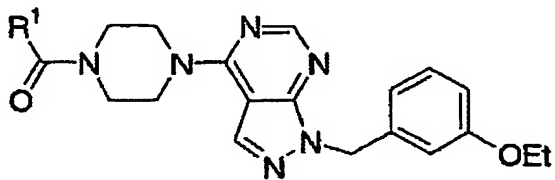
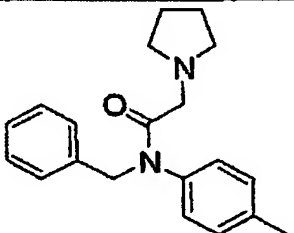
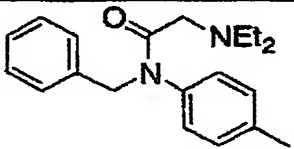
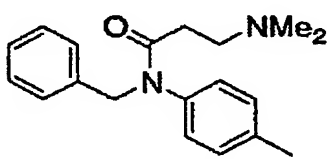
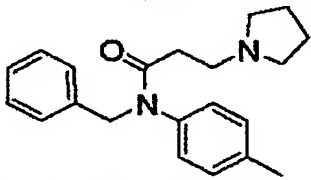
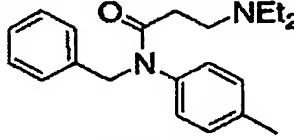
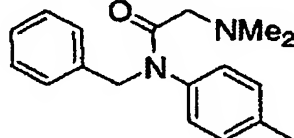
		
実施例番号	R <sup>1</sup>	物理恒数等
24		アモルファス固体 MS(APCI)613[M+H] <sup>+</sup>
25		アモルファス固体 MS(APCI)601[M+H] <sup>+</sup>
26		アモルファス固体 MS(APCI)631[M+H] <sup>+</sup>
27		アモルファス固体 MS(APCI)628[M+H] <sup>+</sup>

Me: メチル基、Et: エチル基

【0109】

【表 5】

第 1 表 (その 5)

		
実施例番号	R <sup>1</sup>	物理恒数等
28*		アモルファス固体 MS(APCI)659[M+H] <sup>+</sup>
29*		アモルファス固体 MS(APCI)661[M+H] <sup>+</sup>
30*		アモルファス固体 MS(APCI)647[M+H] <sup>+</sup>
31*		アモルファス固体 MS(APCI)673[M+H] <sup>+</sup>
32*		アモルファス固体 MS(APCI)675[M+H] <sup>+</sup>
33*		アモルファス固体 MS(APCI)633[M+H] <sup>+</sup>

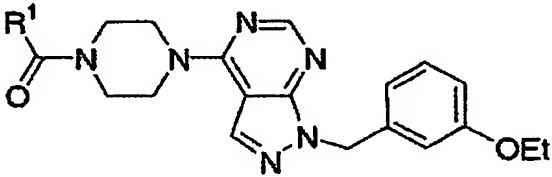
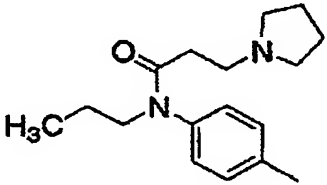
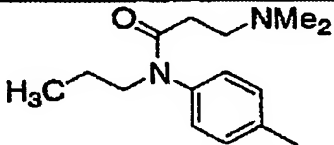
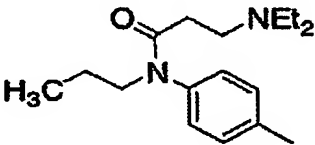
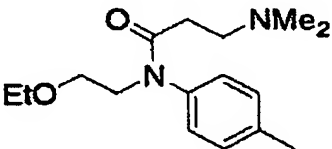
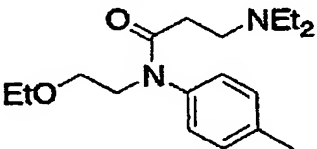
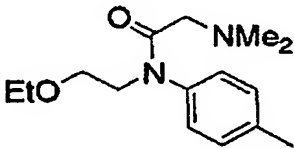
\*: 塩酸塩

Me: メチル基、Et: エチル基

【0110】

【表 6】

第 1 表 (その 6)

		
実施例番号	R <sup>1</sup>	物理恒数等
34*		アモルファス固体 MS(APCI)625[M+H] <sup>+</sup>
35*		アモルファス固体 MS(APCI)599[M+H] <sup>+</sup>
36*		アモルファス固体 MS(APCI)627[M+H] <sup>+</sup>
37		アモルファス固体 MS(APCI)629[M+H] <sup>+</sup>
38		アモルファス固体 MS(APCI)657[M+H] <sup>+</sup>
39		アモルファス固体 MS(APCI)615[M+H] <sup>+</sup>

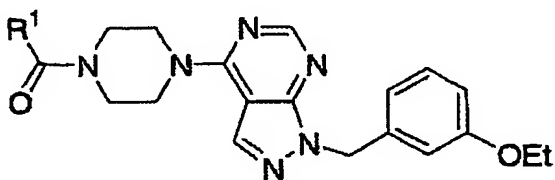
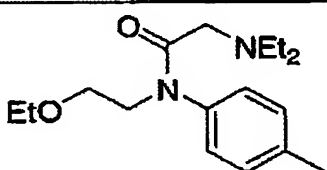
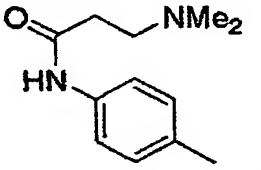
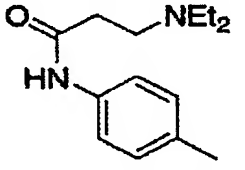
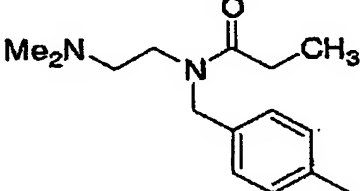
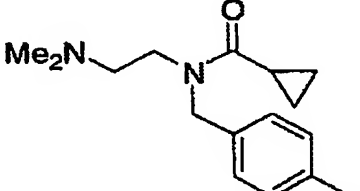
\*: 塩酸塩

Me: メチル基、Et: エチル基

【0111】

【表 7】

第 1 表 (その 7)

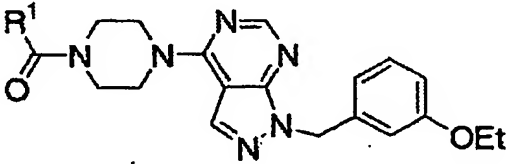
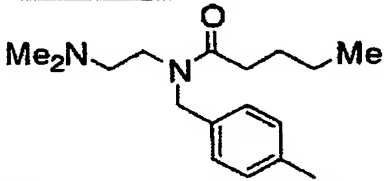
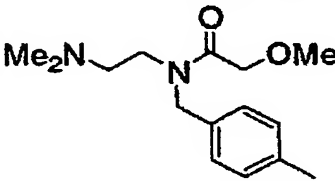
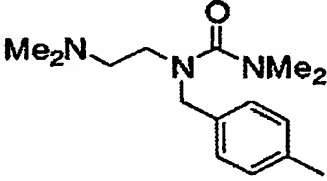
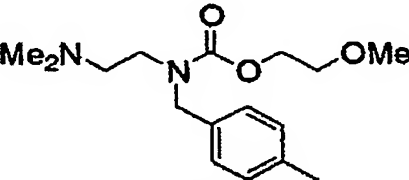
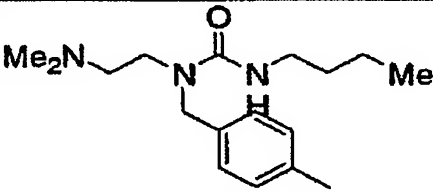
		
実施例番号	R <sup>1</sup>	物理恒数等
40		アモルファス固体 MS(APCI)643[M+H] <sup>+</sup>
41		アモルファス固体 MS(APCI)557[M+H] <sup>+</sup>
42		アモルファス固体 MS(APCI)585[M+H] <sup>+</sup>
43		アモルファス固体 MS(APCI)599[M+H] <sup>+</sup>
44		アモルファス固体 MS(APCI)611[M+H] <sup>+</sup>

Me : メチル基、Et : エチル基

【0112】

【表 8】

第 1 表 (その 8)

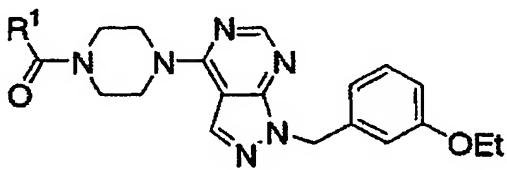
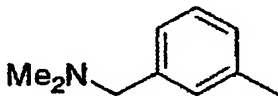
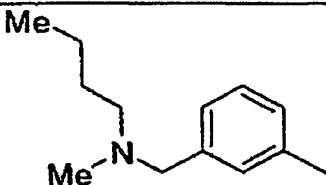
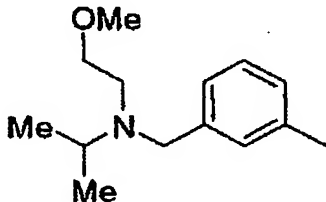
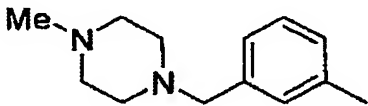
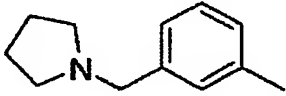
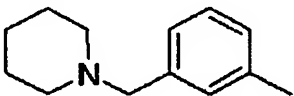
		
実施例番号	R <sup>1</sup>	物理恒数等
45		アモルファス固体 MS(APCI)627[M+H] <sup>+</sup>
46		アモルファス固体 MS(APCI)615[M+H] <sup>+</sup>
47		アモルファス固体 MS(APCI)614[M+H] <sup>+</sup>
48		アモルファス固体 MS(APCI)645[M+H] <sup>+</sup>
49		アモルファス固体 MS(APCI)642[M+H] <sup>+</sup>

Me : メチル基、Et : エチル基

【0113】

【表 9】

第 1 表 (その 9)

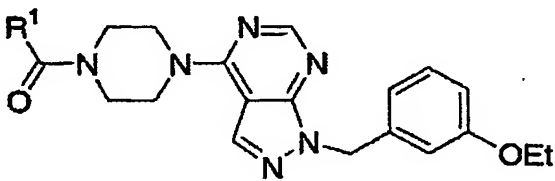
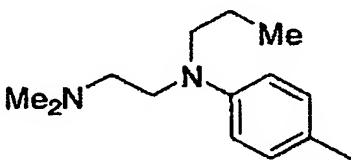
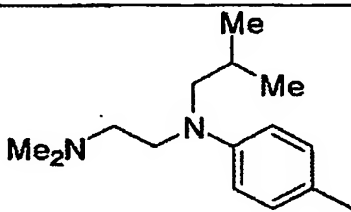
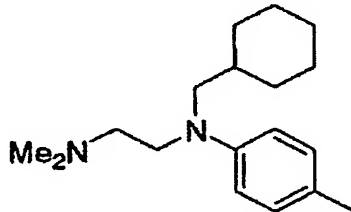
		
実施例番号	R <sup>1</sup>	物理恒数等
50		アモルファス固体 MS(APCI)500[M+H] <sup>+</sup>
51		アモルファス固体 MS(APCI)542[M+H] <sup>+</sup>
52		アモルファス固体 MS(APCI)572[M+H] <sup>+</sup>
53		アモルファス固体 MS(APCI)555[M+H] <sup>+</sup>
54		アモルファス固体 MS(APCI)526[M+H] <sup>+</sup>
55		アモルファス固体 MS(APCI)540[M+H] <sup>+</sup>

Me : メチル基、Et : エチル基

【0114】

【表 10】

第 1 表 (その 10)

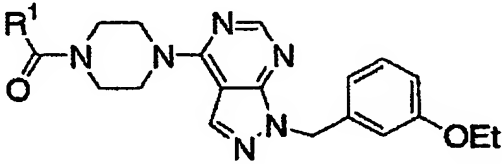
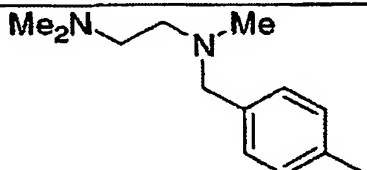
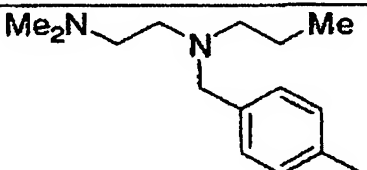
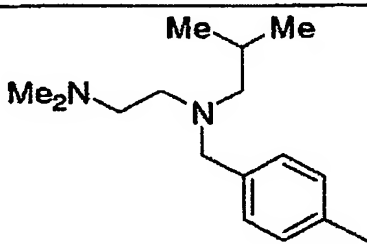
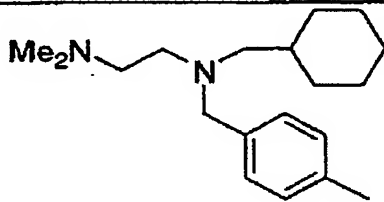
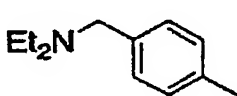
		
実施例番号	R <sup>1</sup>	物理恒数等
56		アモルファス固体 MS(APCI)571[M+H] <sup>+</sup>
57		アモルファス固体 MS(APCI)585[M+H] <sup>+</sup>
58		アモルファス固体 MS(APCI)625[M+H] <sup>+</sup>

Me: メチル基、Et: エチル基

【0115】

【表 11】

第1表 (その11)

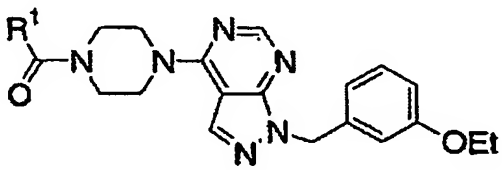
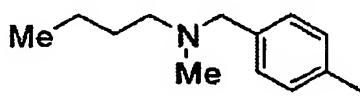

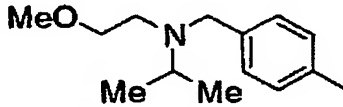

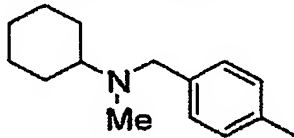
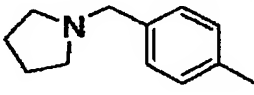
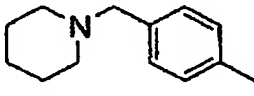
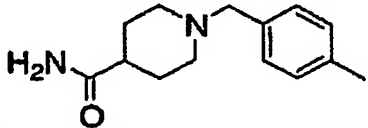
		
実施例番号	R <sup>1</sup>	物理恒数等
59		アモルファス固体 MS(APCI)557[M+H] <sup>+</sup>
60		アモルファス固体 MS(APCI)585[M+H] <sup>+</sup>
61		アモルファス固体 MS(APCI)599[M+H] <sup>+</sup>
62		アモルファス固体 MS(APCI)639[M+H] <sup>+</sup>
63		アモルファス固体 MS(APCI)528[M+H] <sup>+</sup>

Me : メチル基、Et : エチル基

【0116】

【表 12】

第 1 表 (その 12)

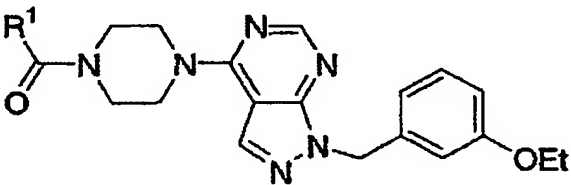
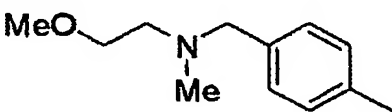
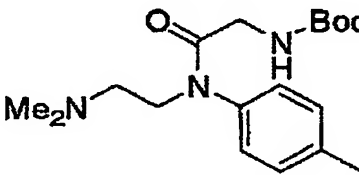
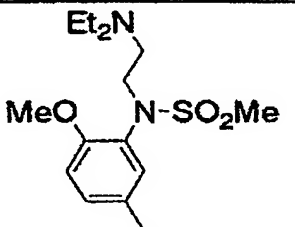
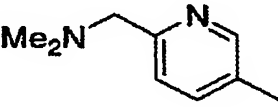
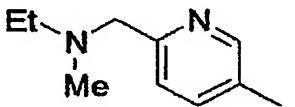
		
実施例番号	R <sup>1</sup>	物理恒数等
64		アモルファス固体 MS(APCI)542[M+H] <sup>+</sup>
65		アモルファス固体 MS(APCI)556[M+H] <sup>+</sup>
66		アモルファス固体 MS(APCI)572[M+H] <sup>+</sup>
67		アモルファス固体 MS(APCI)590[M+H] <sup>+</sup>
68		アモルファス固体 MS(APCI)568[M+H] <sup>+</sup>
69		アモルファス固体 MS(APCI)526[M+H] <sup>+</sup>
70		アモルファス固体 MS(APCI)540[M+H] <sup>+</sup>
71		アモルファス固体 MS(APCI)583[M+H] <sup>+</sup>

Me : メチル基、Et : エチル基

【0117】

【表 13】

第 1 表 (その 13)

		
実施例番号	R <sup>1</sup>	物理恒数等
72		アモルファス固体 MS(APCI)544[M+H] <sup>+</sup>
73		アモルファス固体 MS(APCI)686[M+H] <sup>+</sup>
74		アモルファス固体 MS(APCI) 665[M+H] <sup>+</sup>
75		アモルファス固体 MS(APCI)501[M+H] <sup>+</sup>
76*		アモルファス固体 MS(APCI)515[M+H] <sup>+</sup>

\*: 塩酸塩

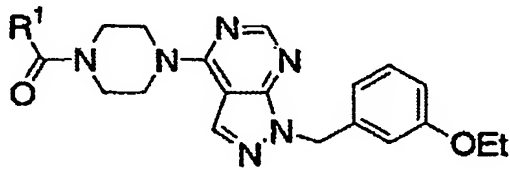
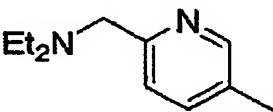
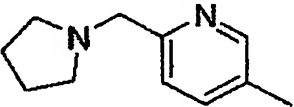
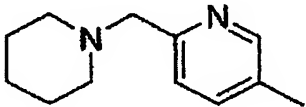
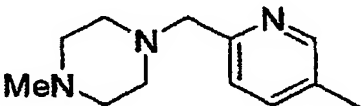
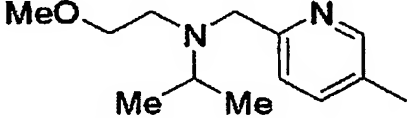
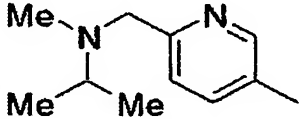
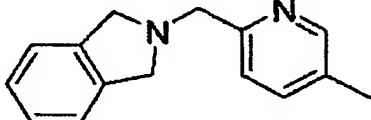
Me: メチル基、Et: エチル基

Boc: tert-ブトキシカルボニル基

【0118】

【表 14】

第1表 (その14)

		
実施例番号	R <sup>1</sup>	物理恒数等
77*		アモルファス固体 MS(APCI)529[M+H] <sup>+</sup>
78*		アモルファス固体 MS(APCI)527[M+H] <sup>+</sup>
79*		アモルファス固体 MS(APCI)541[M+H] <sup>+</sup>
80*		アモルファス固体 MS(APCI)556[M+H] <sup>+</sup>
81*		アモルファス固体 MS(APCI)572[M+H] <sup>+</sup>
82*		アモルファス固体 MS(APCI)529[M+H] <sup>+</sup>
83*		アモルファス固体 MS(APCI)575[M+H] <sup>+</sup>

\*: 塩酸塩

Me: メチル基、Et: エチル基

【0119】

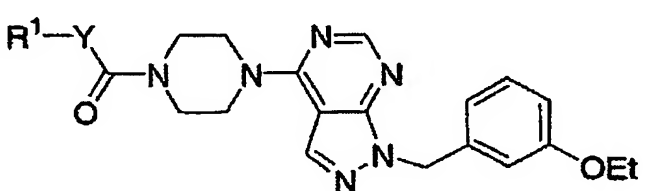
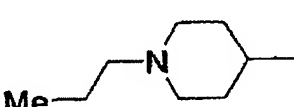
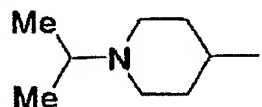
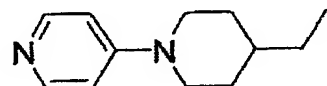
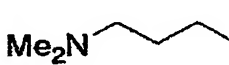
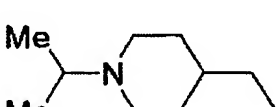
実施例 84~92

対応原料化合物を実施例 2 と同様に処理することにより、下記第 2 表記載の化合物を得る。

【0120】

【表 15】

第2表 (その1)

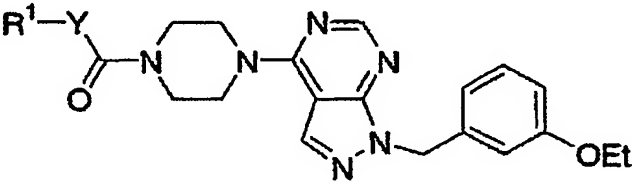
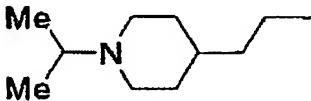
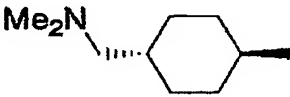
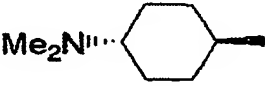
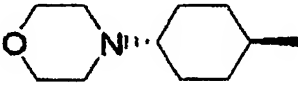
		
実施例番号	R <sup>1</sup> -Y-	物理恒数等
84		アモルファス固体 MS(APCI)492[M+H] <sup>+</sup>
85		アモルファス固体 MS(APCI)492[M+H] <sup>+</sup>
86		アモルファス固体 MS(APCI)541[M+H] <sup>+</sup>
87		アモルファス固体 MS(APCI)452[M+H] <sup>+</sup>
88		アモルファス固体 MS(APCI)506[M+H] <sup>+</sup>

Me : メチル基、Et : エチル基

【0121】

【表 16】

第 2 表 (その 2)

		
実施例番号	R <sup>1</sup> -Y-	物理恒数等
89		アモルファス固体 MS(APCI)520[M+H] <sup>+</sup>
90		アモルファス固体 MS(APCI)506[M+H] <sup>+</sup>
91		アモルファス固体 MS(APCI)492[M+H] <sup>+</sup>
92		アモルファス固体 MS(APCI)534[M+H] <sup>+</sup>

Me : メチル基、Et : エチル基

【0122】

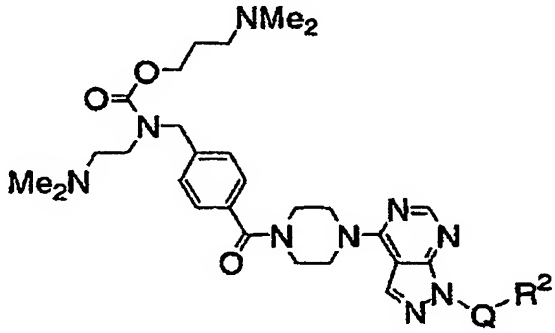
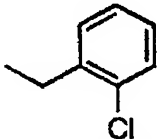
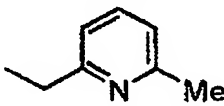
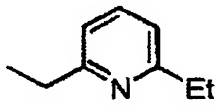
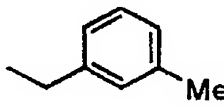
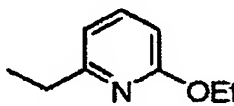
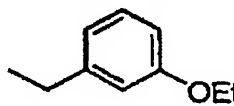
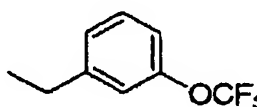
実施例 93 ~ 129

対応原料化合物を実施例 3、或いは実施例 3 及び実施例 5 (2) と同様に処理することにより、下記第 3 表記載の化合物を得る。

【0123】

【表 17】

第3表 (その1)

		
実施例番号	-Q-R <sup>2</sup>	物理恒数等
93*		アモルファス固体 MS(APCI)662[M+H] <sup>+</sup>
94*		アモルファス固体 MS(APCI)643[M+H] <sup>+</sup>
95*		アモルファス固体 MS(APCI)657[M+H] <sup>+</sup>
96*		アモルファス固体 MS(APCI)642[M+H] <sup>+</sup>
97*		アモルファス固体 MS(APCI)673[M+H] <sup>+</sup>
98*		アモルファス固体 MS(APCI)672[M+H] <sup>+</sup>
99*		アモルファス固体 MS(APCI)712[M+H] <sup>+</sup>

\*: フマル酸塩

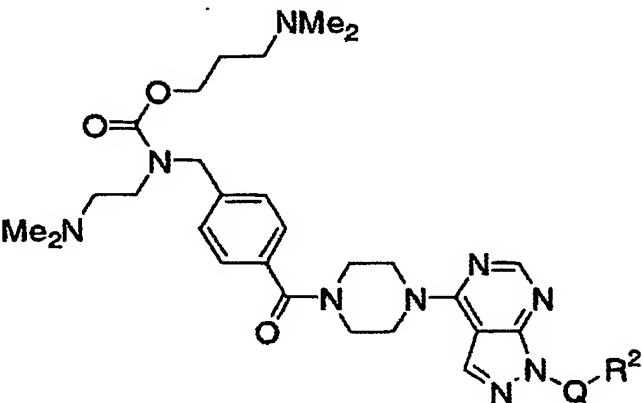
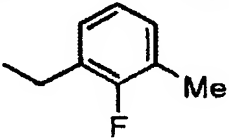
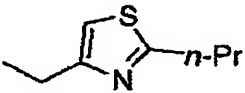
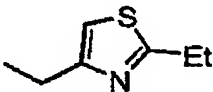
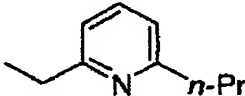
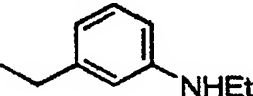
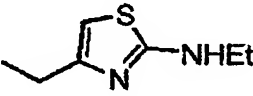
Me: メチル基、

Et: エチル基

【0124】

【表 18】

第 3 表 (その 2)

		
実施例番号	-Q-R <sup>2</sup>	物理恒数等
100*		アモルファス固体 MS(APCI)660[M+H] <sup>+</sup>
101*		アモルファス固体 MS(APCI)677[M+H] <sup>+</sup>
102*		アモルファス固体 MS(APCI)663[M+H] <sup>+</sup>
103*		アモルファス固体 MS(APCI)671[M+H] <sup>+</sup>
104*		アモルファス固体 MS(APCI)671[M+H] <sup>+</sup>
105*		アモルファス固体 MS(APCI)678[M+H] <sup>+</sup>

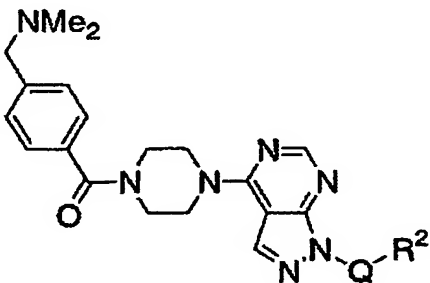
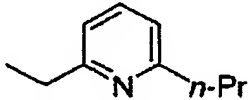
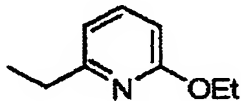
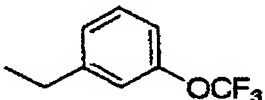
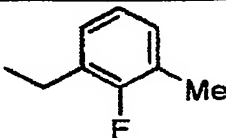
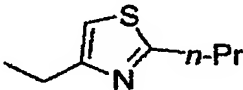
\*: フマル酸塩

Me: メチル基、Et: エチル基、n-Pr: n-プロピル基

【0125】

【表 19】

第3表 (その3)

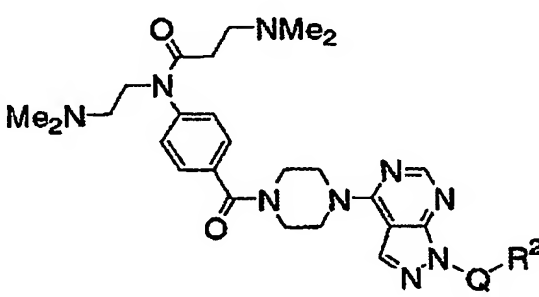
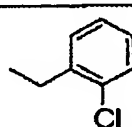
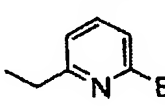
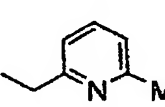
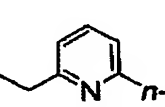
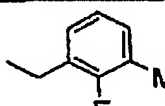
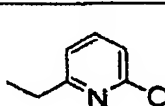
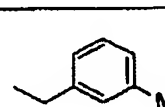
		
実施例番号	$-Q-R^2$	物理恒数等
106		アモルファス固体 MS(APCI)499[M+H] <sup>+</sup>
107		アモルファス固体 MS(APCI)501[M+H] <sup>+</sup>
108		アモルファス固体 MS(APCI)540[M+H] <sup>+</sup>
109		アモルファス固体 MS(APCI)488[M+H] <sup>+</sup>
110		アモルファス固体 MS(APCI)505[M+H] <sup>+</sup>

Me:メチル基、Et:エチル基、n-Pr:n-プロピル基

【0126】

【表 20】

第3表 (その4)

		
実施例番号	-Q-R <sup>2</sup>	物理恒数等
111*		アモルファス固体 MS(APCI)618[M+H] <sup>+</sup>
112*		アモルファス固体 MS(APCI)613[M+H] <sup>+</sup>
113*		アモルファス固体 MS(APCI)599[M+H] <sup>+</sup>
114*		アモルファス固体 MS(APCI)627[M+H] <sup>+</sup>
115*		アモルファス固体 MS(APCI)616[M+H] <sup>+</sup>
116*		アモルファス固体 MS(APCI)629[M+H] <sup>+</sup>
117*		アモルファス固体 MS(APCI)598[M+H] <sup>+</sup>

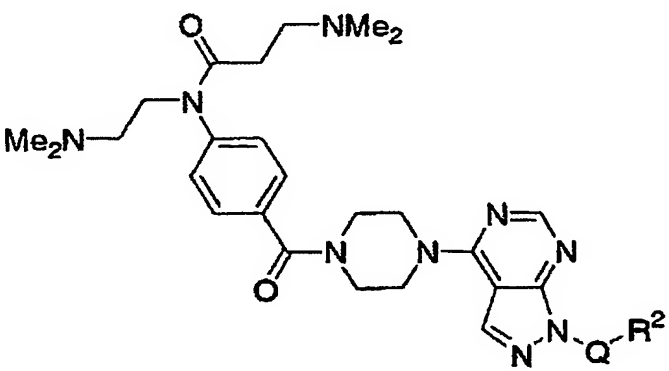
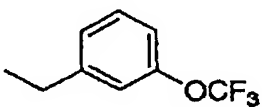
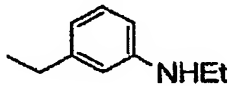
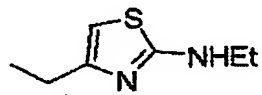
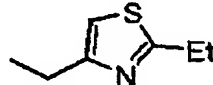
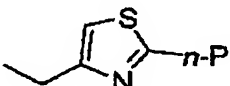
\*: フマル酸塩

Me: メチル基、Et: エチル基、n-Pr: n-プロピル基

【0127】

【表 21】

第3表 (その5)

		
実施例番号	-Q-R <sup>2</sup>	物理恒数等
118*		アモルファス固体 MS(APCI)668[M+H] <sup>+</sup>
119*		アモルファス固体 MS(APCI)627[M+H] <sup>+</sup>
120*		アモルファス固体 MS(APCI)634[M+H] <sup>+</sup>
121*		アモルファス固体 MS(APCI)619[M+H] <sup>+</sup>
122*		アモルファス固体 MS(APCI)633[M+H] <sup>+</sup>

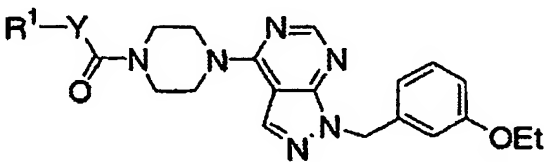
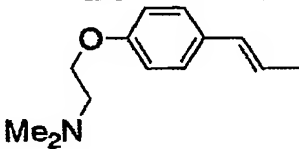
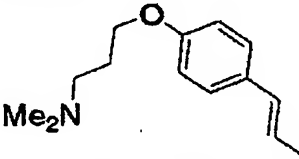
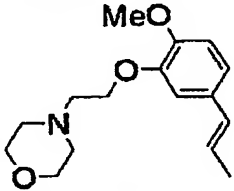
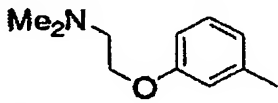
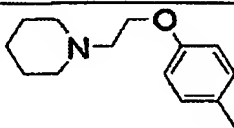
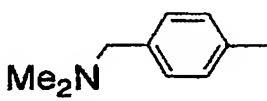
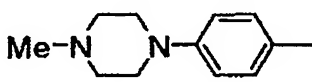
\*: フマル酸塩

Me: メチル基、Et: エチル基、n-Pr: n-プロピル基

【0128】

【表 22】

第3表 (その6)

		
実施例番号	R¹-Y-	物理恒数等
123		アモルファス固体 MS(APCI) 556[M+H]⁺
124		アモルファス固体 MS(APCI) 570[M+H]⁺
125		アモルファス固体 MS(APCI) 628[M+H]⁺
126		アモルファス固体 MS(APCI) 530[M+H]⁺
127		アモルファス固体 MS(APCI) 570[M+H]⁺
128		アモルファス固体 MS(APCI) 500[M+H]⁺
129		アモルファス固体 MS(APCI) 541[M+H]⁺

Me: メチル基、Et: エチル基

【0129】

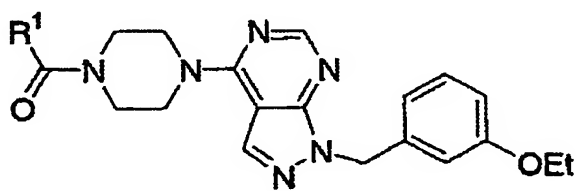
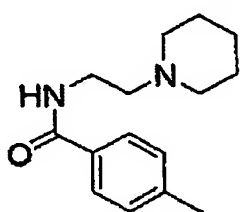
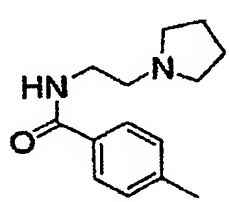
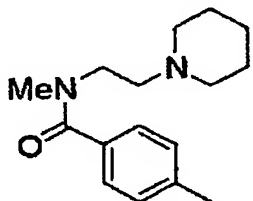
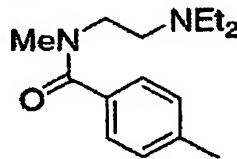
実施例 130~133

対応原料化合物を実施例 4 及び実施例 5 (2) と同様に処理することにより、下記第 4 表記載の化合物を得る。

【0130】

【表 23】

第 4 表

		
実施例番号	R <sup>1</sup>	物理恒数等
130*		アモルファス固体 MS(APCI)597[M+H] <sup>+</sup>
131*		アモルファス固体 MS(APCI)583[M+H] <sup>+</sup>
132*		アモルファス固体 MS(APCI)611[M+H] <sup>+</sup>
133*		アモルファス固体 MS(APCI)599[M+H] <sup>+</sup>

\*: 塩酸塩

Me: メチル基、Et: エチル基

【0131】

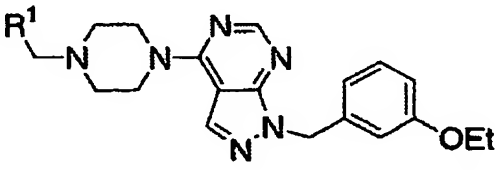
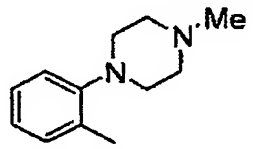
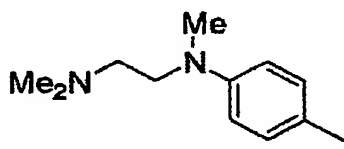
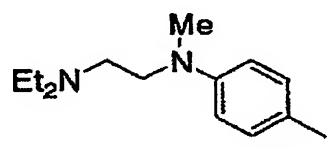
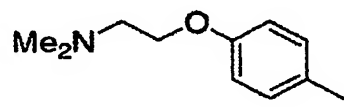
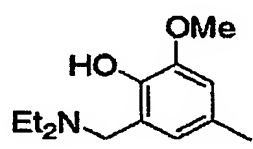
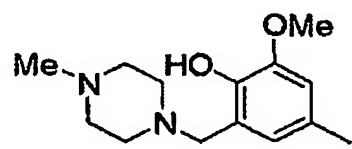
実施例 134 ~ 139

対応原料化合物を実施例 6 と同様に処理することにより、下記第 5 表記載の化合物を得る。

【0132】

【表 24】

第 5 表

		
実施例番号	R <sup>1</sup>	物理恒数等
134		アモルファス固体 MS(APCI)527[M+H] <sup>+</sup>
135		アモルファス固体 MS(APCI)529[M+H] <sup>+</sup>
136		アモルファス固体 MS(APCI)557[M+H] <sup>+</sup>
137		アモルファス固体 MS(APCI)530[M+H] <sup>+</sup>
138		アモルファス固体 MS(APCI)560[M+H] <sup>+</sup>
139		アモルファス固体 MS(APCI)587[M+H] <sup>+</sup>

Me : メチル基、Et : エチル基

【0133】

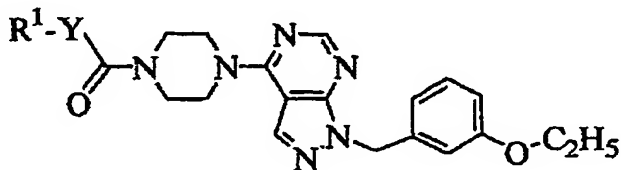
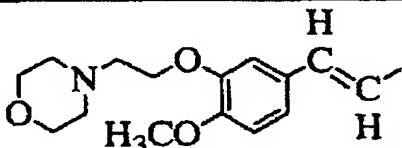
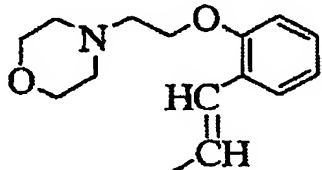
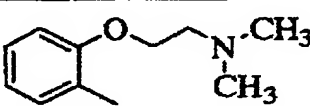
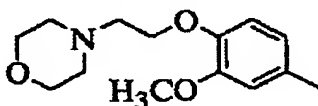
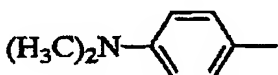
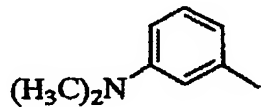
実施例 140 ~ 181

対応原料化合物を前記実施例 1 ~ 6 のいずれかと同様に処理することにより、下記第 6 表記載の化合物を得る。

【0134】

【表 25】

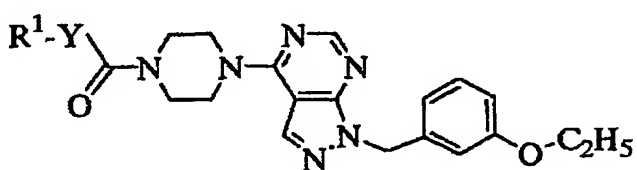
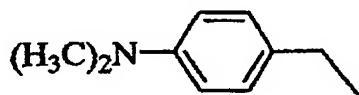
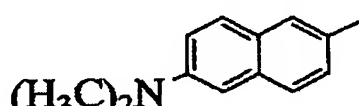
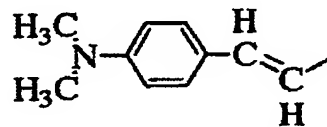
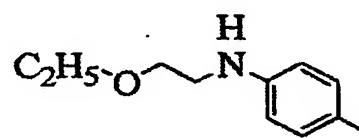
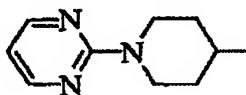
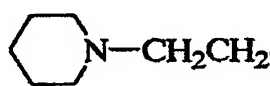
第 6 表 (その 1)

		
実施例番号	R <sup>1</sup> -Y-	物性値等
140		アモルファス固体 MS(APCI)628[M+H] <sup>+</sup>
141		アモルファス固体 MS(APCI)598[M+H] <sup>+</sup>
142		アモルファス固体 MS(APCI)530[M+H] <sup>+</sup>
143		アモルファス固体 MS(APCI)602[M+H] <sup>+</sup>
144		アモルファス固体 MS(APCI)486[M+H] <sup>+</sup>
145		アモルファス固体 MS(APCI)486[M+H] <sup>+</sup>

【0135】

【表 26】

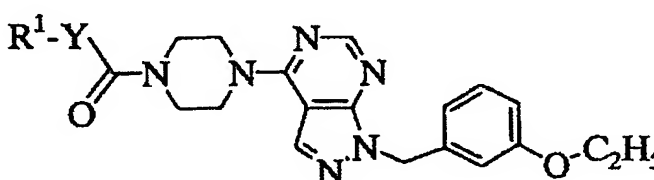

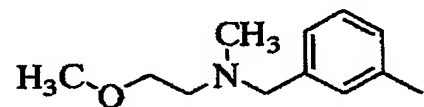
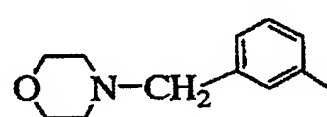
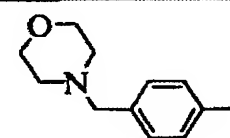
第 6 表 (その 2)

		
実施例番号	R¹-Y-	物性値等
146		アモルファス固体 MS(APCI)500[M+H]⁺
147		アモルファス固体 MS(APCI)536[M+H]⁺
148		アモルファス固体 MS(APCI)512[M+H]⁺
149		アモルファス固体 MS(APCI)530[M+H]⁺
150		アモルファス固体 MS(APCI)528[M+H]⁺
151		無色液体 MS(APCI)478[M+H]⁺

【0136】

【表 27】

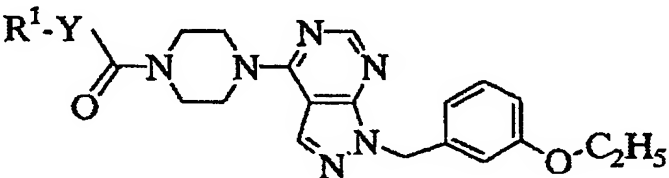
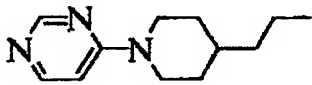
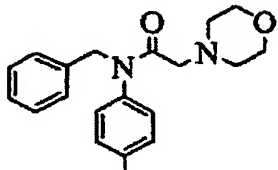
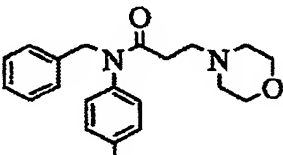
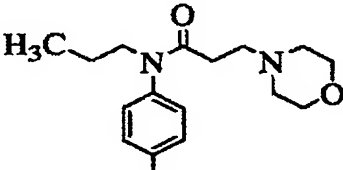
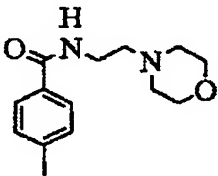
第 6 表 (その 3)

		
実施例番号	R <sup>1</sup> -Y-	物性値等
152		アモルファス固体 MS(APCI)542[M+H] <sup>+</sup>
153		アモルファス固体 MS(APCI)544[M+H] <sup>+</sup>
154		アモルファス固体 MS(APCI)542[M+H] <sup>+</sup>
155		アモルファス固体 MS(APCI)542[M+H] <sup>+</sup>

【0137】

【表 28】

第6表 (その4)

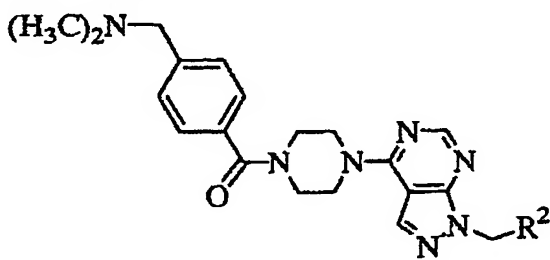
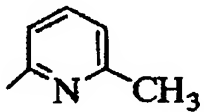
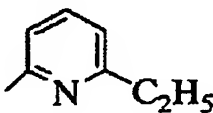
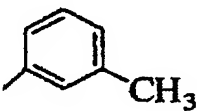
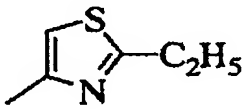
		
実施例番号	R <sup>1</sup> -Y-	物性値等
156		アモルファス固体 MS(APCI)556[M+H] <sup>+</sup>
157		無色液体 MS(APCI)675[M+H] <sup>+</sup>
158		アモルファス固体 MS(APCI)689[M+H] <sup>+</sup>
159		無色液体 MS(APCI)641[M+H] <sup>+</sup>
160*		アモルファス固体 MS(APCI)599[M+H] <sup>+</sup>

\*: 塩酸塩

【0138】

【表 29】

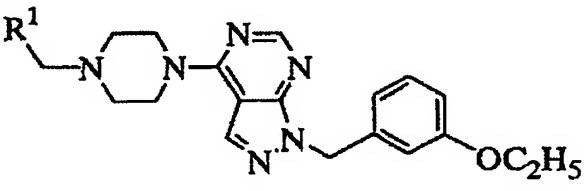
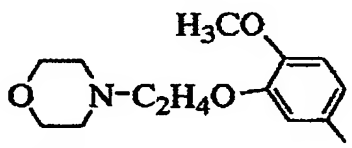
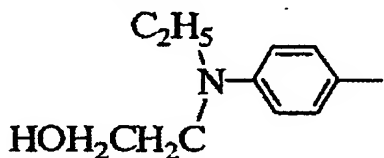
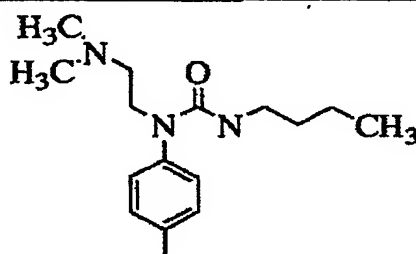
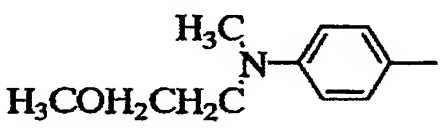
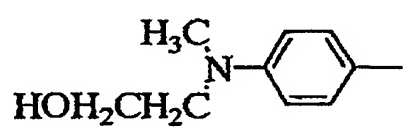
第 6 表 (その 5)

		
実施例番号	R <sup>2</sup>	物性値等
161		アモルファス固体 MS(APCI)471[M+H] <sup>+</sup>
162		アモルファス固体 MS(APCI)485[M+H] <sup>+</sup>
163		アモルファス固体 MS(APCI)470[M+H] <sup>+</sup>
164		アモルファス固体 MS(APCI)491[M+H] <sup>+</sup>

【0139】

【表 30】

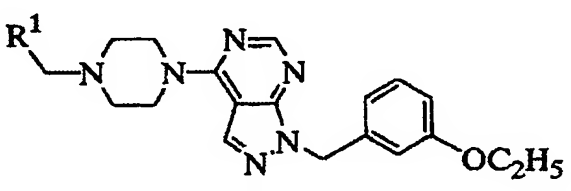
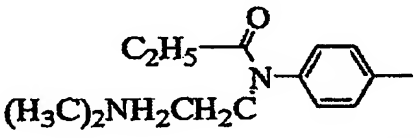
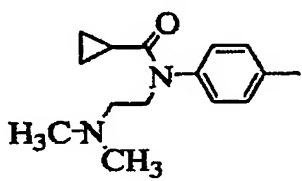
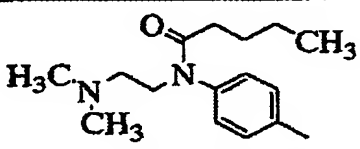
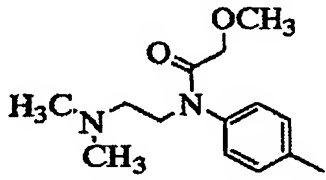
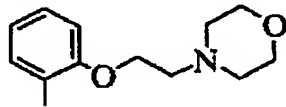
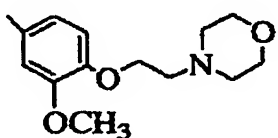
第 6 表 (その 6)

		
実施例番号	R <sup>1</sup>	物性値等
165		アモルファス固体 MS(APCI)587[M+H] <sup>+</sup>
166		アモルファス固体 MS(APCI)516[M+H] <sup>+</sup>
167		アモルファス固体 MS(APCI)614[M+H] <sup>+</sup>
168		アモルファス固体 MS(APCI)516[M+H] <sup>+</sup>
169		アモルファス固体 MS(APCI)502[M+H] <sup>+</sup>

【0140】

【表 31】

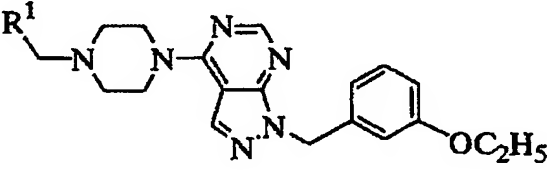
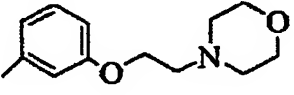
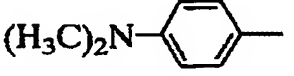
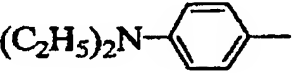
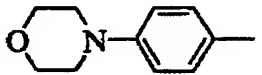
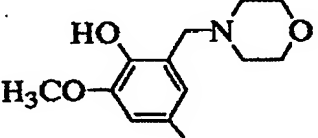
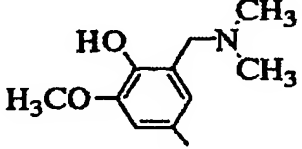
第6表 (その7)

		
実施例番号	R <sup>1</sup>	物性値等
170		アモルファス固体 MS(APCI)571[M+H] <sup>+</sup>
171		アモルファス固体 MS(APCI)583[M+H] <sup>+</sup>
172		アモルファス固体 MS(APCI)599[M+H] <sup>+</sup>
173		アモルファス固体 MS(APCI)587[M+H] <sup>+</sup>
174		アモルファス固体 MS(APCI)558[M+H] <sup>+</sup>
175		アモルファス固体 MS(APCI)588[M+H] <sup>+</sup>

【0141】

【表 32】

第6表 (その8)

		
実施例番号	R <sup>1</sup>	物性値等
176		アモルファス固体 MS(APCI)558[M+H] <sup>+</sup>
177		アモルファス固体 MS(APCI)472[M+H] <sup>+</sup>
178		アモルファス固体 MS(APCI)500[M+H] <sup>+</sup>
179		アモルファス固体 MS(APCI)514[M+H] <sup>+</sup>
180		アモルファス固体 MS(APCI)574[M+H] <sup>+</sup>
181		アモルファス固体 MS(APCI)532[M+H] <sup>+</sup>

【0142】

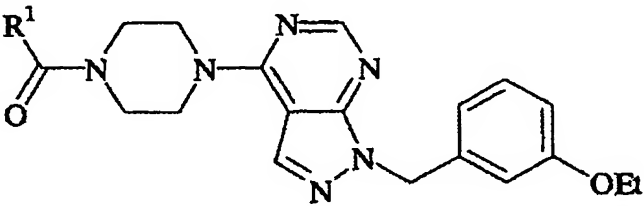
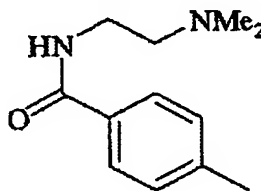
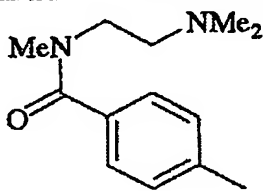
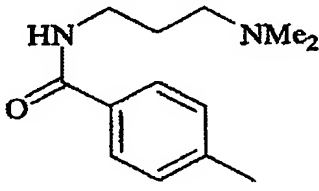
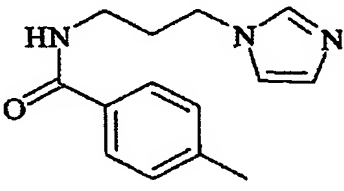
実施例182～341

対応原料化合物を実施例1、或いは実施例1及び実施例4(3)と同様に処理することにより、下記第7表記載の化合物を得る。

【0143】

【表 33】

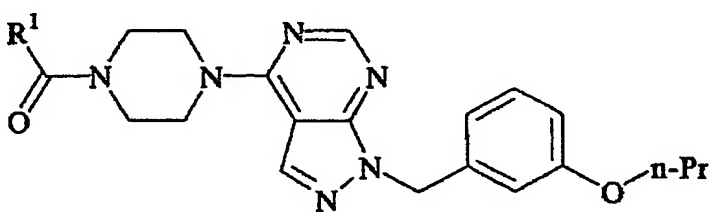
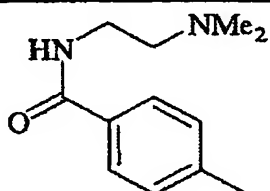
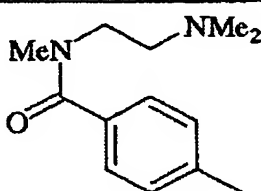
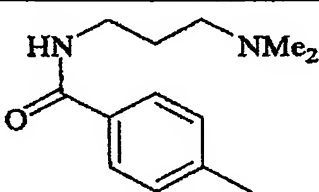
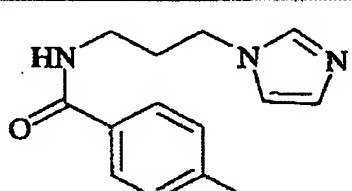
第7表 (その1)

		
実施例番号	R <sup>1</sup>	物理恒数等
182		アモルファス固体 MS(APCI)557[M+H] <sup>+</sup>
183		アモルファス固体 MS(APCI)571[M+H] <sup>+</sup>
184		アモルファス固体 MS(APCI)571[M+H] <sup>+</sup>
185		アモルファス固体 MS(APCI)594[M+H] <sup>+</sup>

Me: メチル基、Et: エチル基  
【0144】

【表 34】

第7表 (その2)

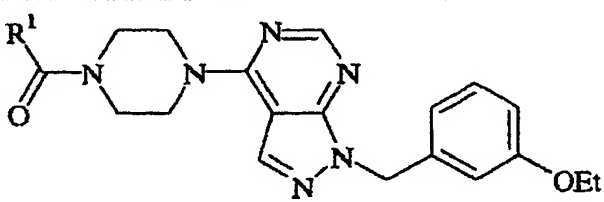
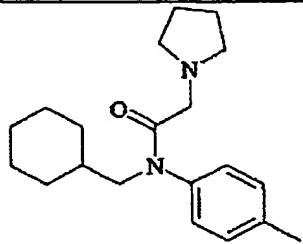
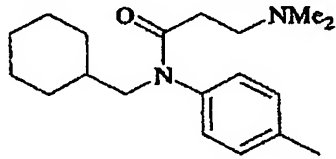
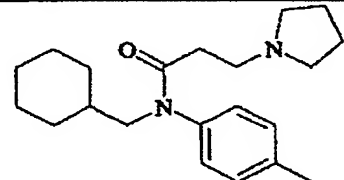
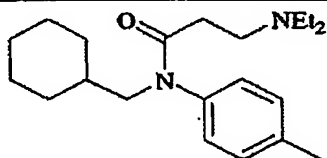
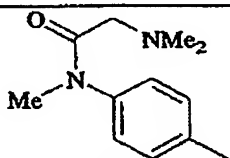
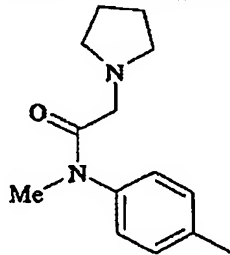
		
実施例番号	R <sup>1</sup>	物理恒数等
186		アモルファス固体 MS(APCI)571[M+H] <sup>+</sup>
187		アモルファス固体 MS(APCI)585[M+H] <sup>+</sup>
188		アモルファス固体 MS(APCI)585[M+H] <sup>+</sup>
189		アモルファス固体 MS(APCI)608[M+H] <sup>+</sup>

Me: メチル基、n-Pr: n-プロピル基

【0145】

【表 35】

第 7 表 (その 3)

		
実施例番号	R <sup>1</sup>	物理恒数等
190*		アモルファス固体 MS(APCI)665[M+H] <sup>+</sup>
191*		アモルファス固体 MS(APCI)653[M+H] <sup>+</sup>
192*		アモルファス固体 MS(APCI)679[M+H] <sup>+</sup>
193*		アモルファス固体 MS(APCI)681[M+H] <sup>+</sup>
194*		アモルファス固体 MS(APCI)557[M+H] <sup>+</sup>
195*		アモルファス固体 MS(APCI)583[M+H] <sup>+</sup>

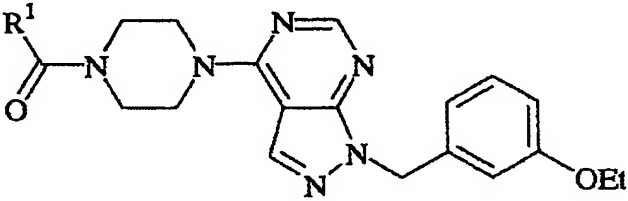
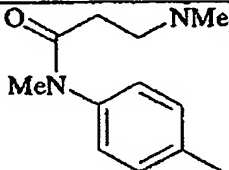
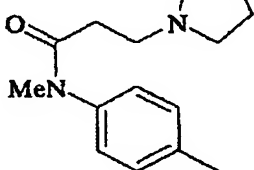
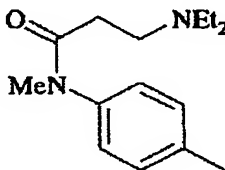
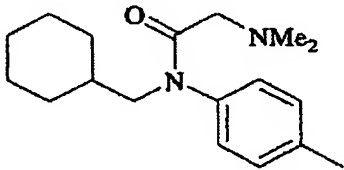
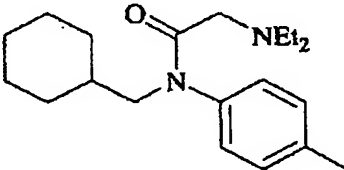
\*: 塩酸塩

Me: メチル基、Et: エチル基

【0146】

【表 36】

第 7 表 (その 4)

		
実施例番号	R <sup>1</sup>	物理恒数等
196*		アモルファス固体 MS(APCI)571[M+H] <sup>+</sup>
197*		アモルファス固体 MS(APCI)597[M+H] <sup>+</sup>
198*		アモルファス固体 MS(APCI)599[M+H] <sup>+</sup>
199		アモルファス固体 MS(APCI)639[M+H] <sup>+</sup>
200*		アモルファス固体 MS(APCI)667[M+H] <sup>+</sup>

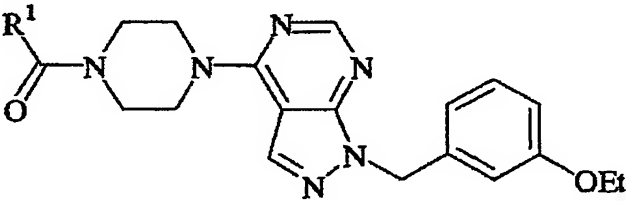
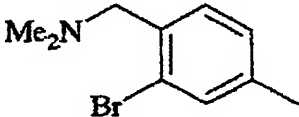
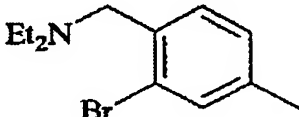
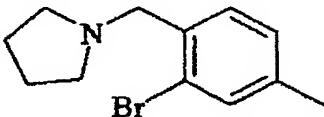
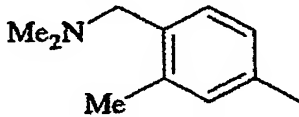
\*: 塩酸塩

Me: メチル基、Et: エチル基

【0147】

【表 37】

第 7 表 (その 5)

		
実施例番号	R <sup>1</sup>	物理恒数等
201**		アモルファス固体 MS(APCI)578/580[M+H] <sup>+</sup>
202**		アモルファス固体 MS(APCI)606/608[M+H] <sup>+</sup>
203**		アモルファス固体 MS(APCI)604/606[M+H] <sup>+</sup>
204**		アモルファス固体 MS(APCI)514[M+H] <sup>+</sup>

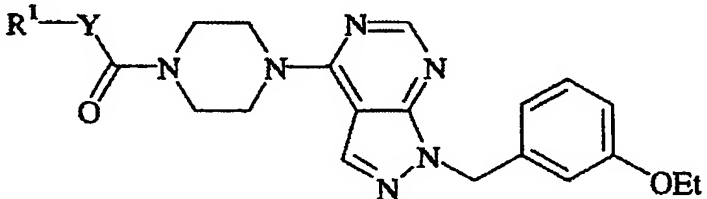
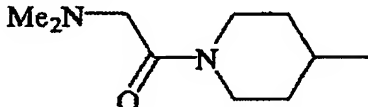
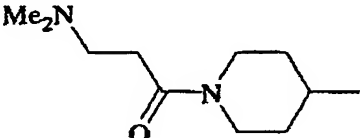
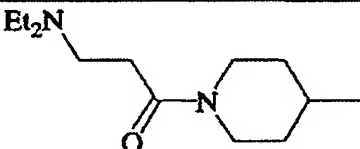
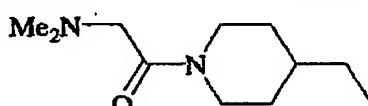
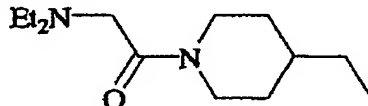
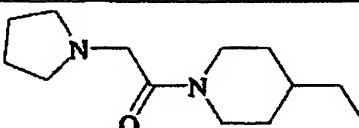
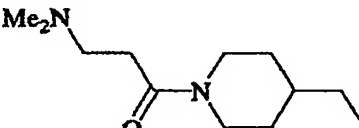
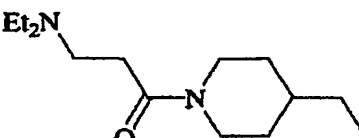
\*\* : 2 塩酸塩

Me : メチル基、Et : エチル基

【0148】

【表 38】

第7表 (その6)

		
実施例番号	R <sup>1</sup> -Y-	物理恒数等
205**		アモルファス固体 MS(APCI)535[M+H] <sup>+</sup>
206		アモルファス固体 MS(APCI)549[M+H] <sup>+</sup>
207**		アモルファス固体 MS(APCI)577[M+H] <sup>+</sup>
208**		アモルファス固体 MS(APCI)549[M+H] <sup>+</sup>
209**		アモルファス固体 MS(APCI)577[M+H] <sup>+</sup>
210**		アモルファス固体 MS(APCI)575[M+H] <sup>+</sup>
211**		アモルファス固体 MS(APCI)563[M+H] <sup>+</sup>
212**		アモルファス固体 MS(APCI)591[M+H] <sup>+</sup>

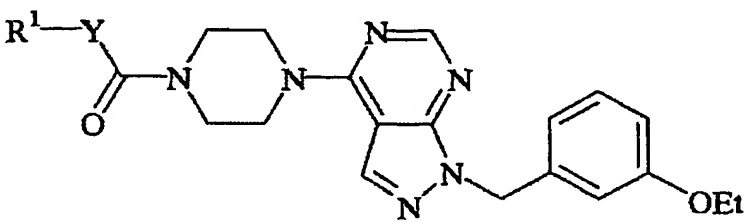
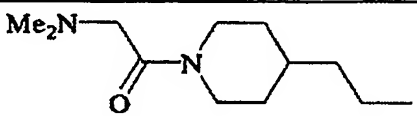
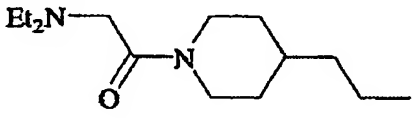
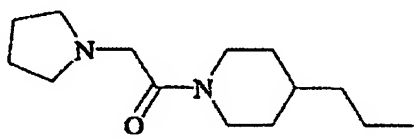
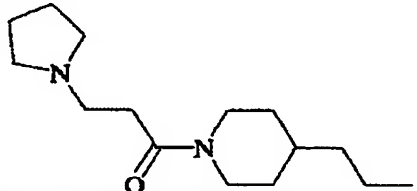
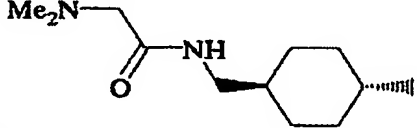
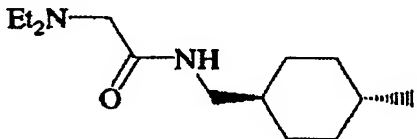
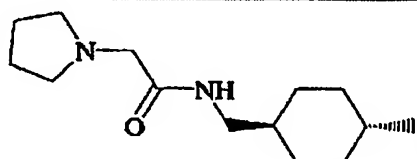
\*\* : 2 塩酸塩

Me : メチル基、Et : エチル基

【0149】

【表 39】

第 7 表 (その 7)

		
実施例番号	R <sup>1</sup> -Y-	物理恒数等
213		アモルファス固体 MS(APCI)563[M+H] <sup>+</sup>
214		アモルファス固体 MS(APCI)591[M+H] <sup>+</sup>
215		アモルファス固体 MS(APCI)589[M+H] <sup>+</sup>
216**		アモルファス固体 MS(APCI)603[M+H] <sup>+</sup>
217		アモルファス固体 MS(APCI)563[M+H] <sup>+</sup>
218		アモルファス固体 MS(APCI)591[M+H] <sup>+</sup>
219		アモルファス固体 MS(APCI)589[M+H] <sup>+</sup>

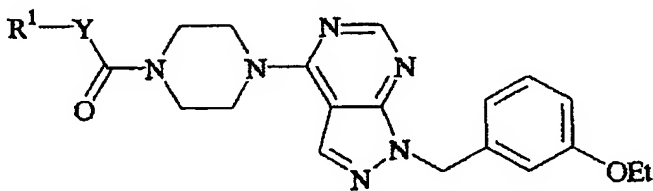
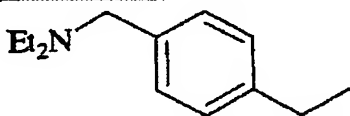
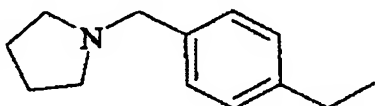
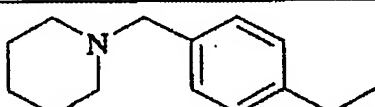
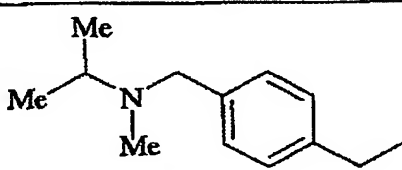
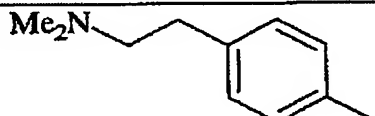
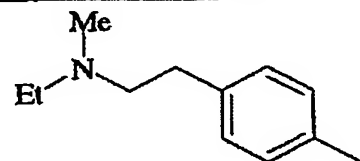
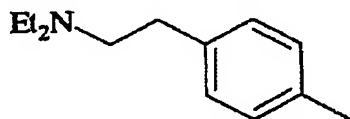
\*\* : 2 塩酸塩

Me : メチル基、Et : エチル基

【0150】

【表 40】

第 7 表 (その 8)

		
実施例番号	R¹-Y-	物理恒数等
220**		アモルファス固体 MS(APCI)542[M+H]⁺
221**		アモルファス固体 MS(APCI)540[M+H]⁺
222**		アモルファス固体 MS(APCI)554[M+H]⁺
223**		アモルファス固体 MS(APCI)542[M+H]⁺
224**		アモルファス固体 MS(APCI)514[M+H]⁺
225**		アモルファス固体 MS(APCI)528[M+H]⁺
226**		アモルファス固体 MS(APCI)542[M+H]⁺

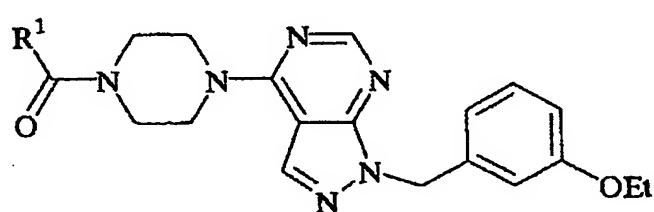
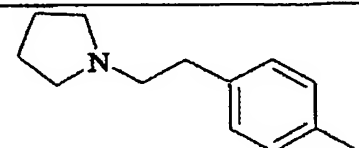
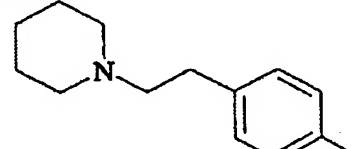
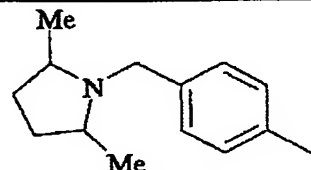
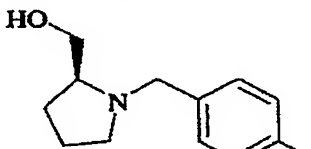
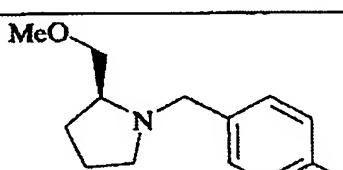
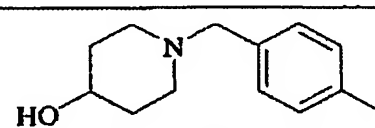
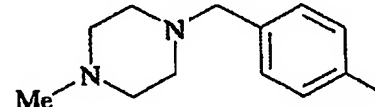
\*\* : 2 塩酸塩

Me : メチル基、Et : エチル基、

【0151】

【表 41】

第 7 表 (その 9)

		
実施例番号	R <sup>1</sup>	物理恒数等
227**		アモルファス固体 MS(APCI)540[M+H] <sup>+</sup>
228**		アモルファス固体 MS(APCI)554[M+H] <sup>+</sup>
229*		アモルファス固体 MS(APCI)554[M+H] <sup>+</sup>
230*		アモルファス固体 MS(APCI)556[M+H] <sup>+</sup>
231*		アモルファス固体 MS(APCI)570[M+H] <sup>+</sup>
232*		アモルファス固体 MS(APCI)556[M+H] <sup>+</sup>
233*		アモルファス固体 MS(APCI)555[M+H] <sup>+</sup>

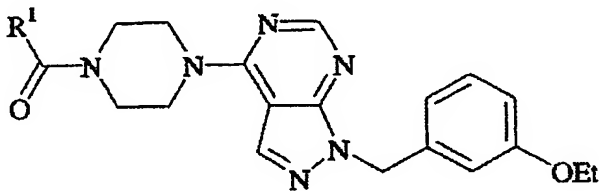
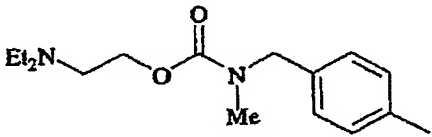
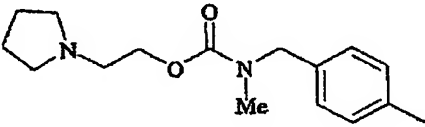
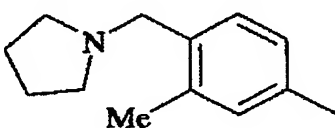
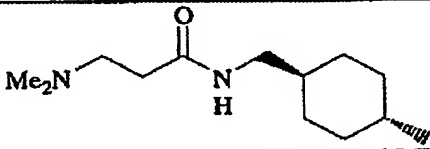
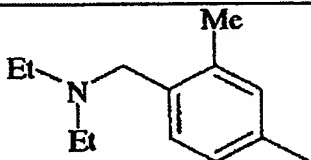
\*: 塩酸塩、\*\*: 2 塩酸塩

Me: メチル基、Et: エチル基

【0152】

【表 4 2】

第 7 表 (その 10)

		
実施例番号	R <sup>1</sup>	物理恒数等
234*		アモルファス固体 MS(APCI)629[M+H] <sup>+</sup>
235*		アモルファス固体 MS(APCI)627[M+H] <sup>+</sup>
236**		アモルファス固体 MS(APCI)540[M+H] <sup>+</sup>
237**		アモルファス固体 MS(APCI)577[M+H] <sup>+</sup>
238**		アモルファス固体 MS(APCI)542[M+H] <sup>+</sup>

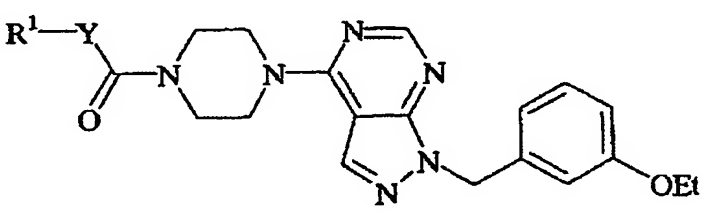

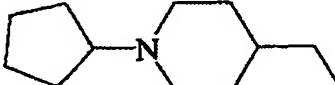

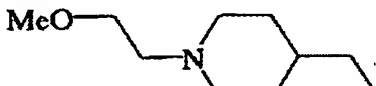


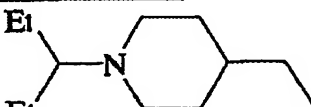
\*: 塩酸塩、\*\*: 2 塩酸塩

Me: メチル基、Et: エチル基

【0153】

【表 4 3】

第 7 表 (その 11)

		
実施例番号	R <sup>1</sup> -Y-	物理恒数等
239*		アモルファス固体 MS(APCI)478[M+H] <sup>+</sup>
240*		アモルファス固体 MS(APCI)532[M+H] <sup>+</sup>
241*		アモルファス固体 MS(APCI)520[M+H] <sup>+</sup>
242*		アモルファス固体 MS(APCI)522[M+H] <sup>+</sup>
243*		アモルファス固体 MS(APCI)534[M+H] <sup>+</sup>
244*		アモルファス固体 MS(APCI)546[M+H] <sup>+</sup>
245*		アモルファス固体 MS(APCI)534[M+H] <sup>+</sup>

\*: 塩酸塩

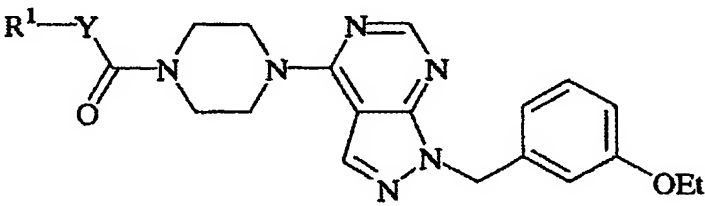
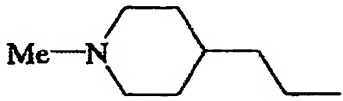

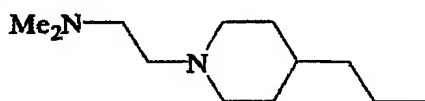
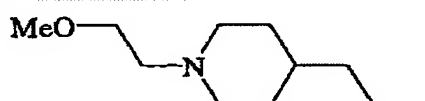

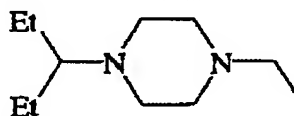
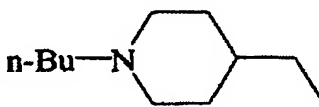
Me: メチル基、Et: エチル基、

n-Pr: n-プロピル基、n-Bu: n-ブチル基

【0154】

【表 44】

第 7 表 (その 12)

		
実施例番号	R <sup>1</sup> -Y-	物理恒数等
246*		アモルファス固体 MS(APCI)492[M+H] <sup>+</sup>
247*		アモルファス固体 MS(APCI)506[M+H] <sup>+</sup>
248*		アモルファス固体 MS(APCI)549[M+H] <sup>+</sup>
249*		アモルファス固体 MS(APCI)536[M+H] <sup>+</sup>
250*		アモルファス固体 MS(APCI)535[M+H] <sup>+</sup>
251*		アモルファス固体 MS(APCI)535[M+H] <sup>+</sup>
252*		アモルファス固体 MS(APCI)520[M+H] <sup>+</sup>

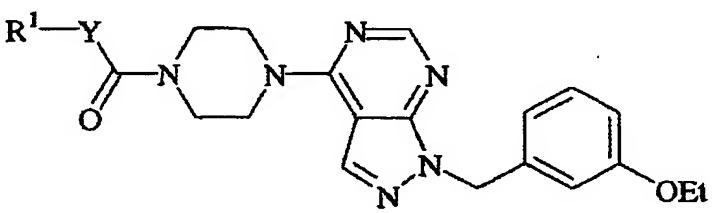
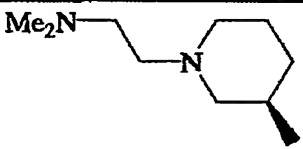
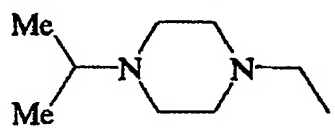
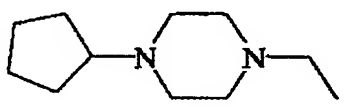
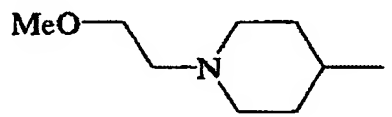
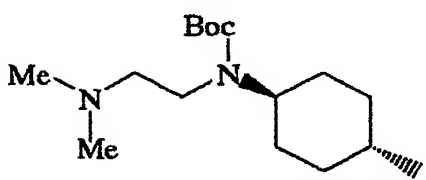
\*: 塩酸塩

Me: メチル基、Et: エチル基、n-Bu: n-ブチル基

【0155】

【表 45】

第7表 (その13)

		
実施例番号	R <sup>1</sup> -Y-	物理恒数等
253*		アモルファス固体 MS(APCI)521[M+H] <sup>+</sup>
254*		アモルファス固体 MS(APCI)507[M+H] <sup>+</sup>
255*		アモルファス固体 MS(APCI)533[M+H] <sup>+</sup>
256*		アモルファス固体 MS(APCI)508[M+H] <sup>+</sup>
257		アモルファス固体 MS(APCI)635[M+H] <sup>+</sup>

\*: 塩酸塩

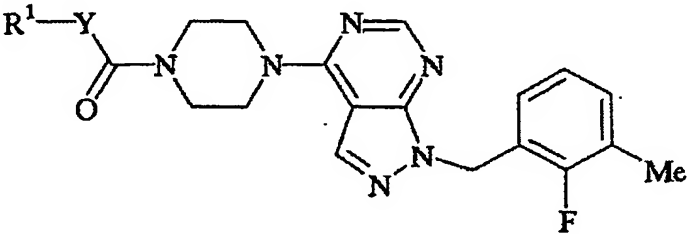
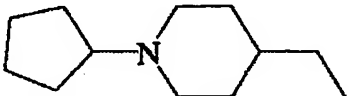
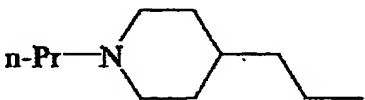
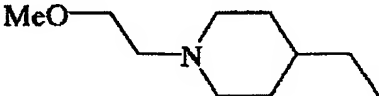
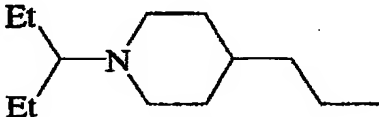
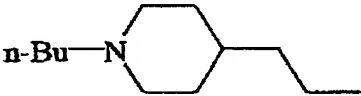
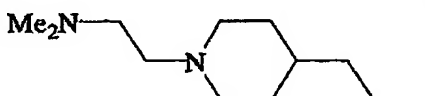
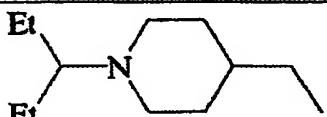
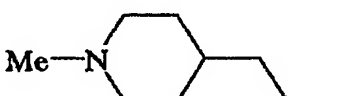
Me: メチル基、Et: エチル基、

Boc: tert-ブトキシカルボニル基

【0156】

【表 46】

第 7 表 (その 14)

		
実施例番号	R <sup>1</sup> -Y-	物理恒数等
258*		アモルファス固体 MS(APCI)520[M+H] <sup>+</sup>
259*		アモルファス固体 MS(APCI)508[M+H] <sup>+</sup>
260*		アモルファス固体 MS(APCI)510[M+H] <sup>+</sup>
261*		アモルファス固体 MS(APCI)536[M+H] <sup>+</sup>
262*		アモルファス固体 MS(APCI)522[M+H] <sup>+</sup>
263*		アモルファス固体 MS(APCI)537[M+H] <sup>+</sup>
264*		アモルファス固体 MS(APCI)522[M+H] <sup>+</sup>
265*		アモルファス固体 MS(APCI)480[M+H] <sup>+</sup>

\*: 塩酸塩

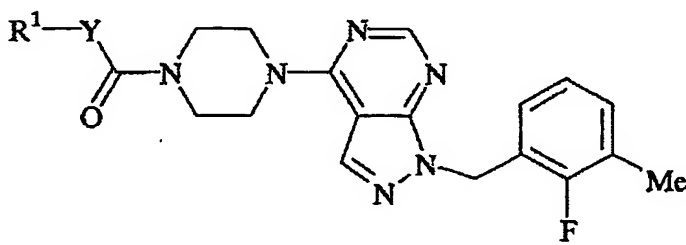
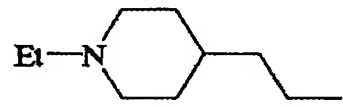
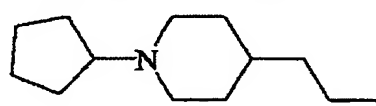
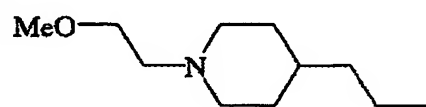
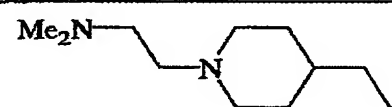
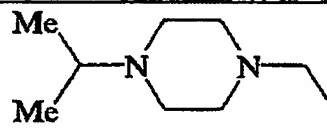
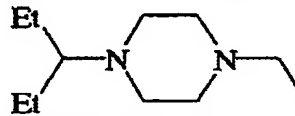
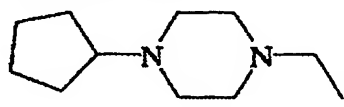
Me: メチル基、Et: エチル基、

n-Pr: n-プロピル基、n-Bu: n-ブチル基

【0157】

【表 47】

第 7 表 (その 15)

		
実施例番号	R <sup>1</sup> -Y-	物理恒数等
266*		アモルファス固体 MS(APCI)494[M+H] <sup>+</sup>
267*		アモルファス固体 MS(APCI)534[M+H] <sup>+</sup>
268*		アモルファス固体 MS(APCI)524[M+H] <sup>+</sup>
269*		アモルファス固体 MS(APCI)523[M+H] <sup>+</sup>
270*		アモルファス固体 MS(APCI)495[M+H] <sup>+</sup>
271*		アモルファス固体 MS(APCI)523[M+H] <sup>+</sup>
272*		アモルファス固体 MS(APCI)521[M+H] <sup>+</sup>

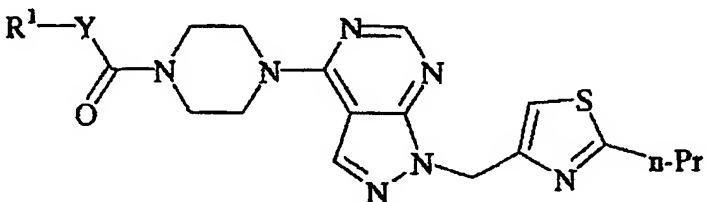
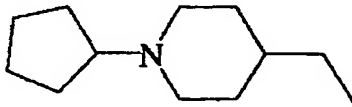
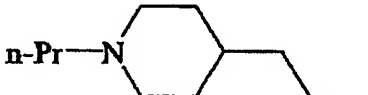
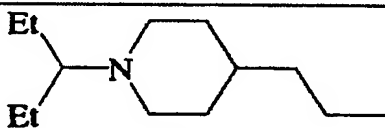
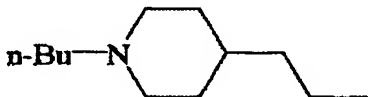
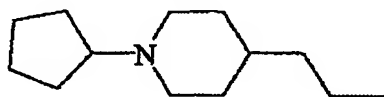
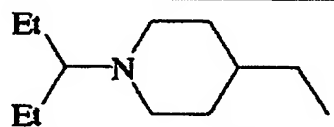
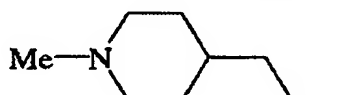
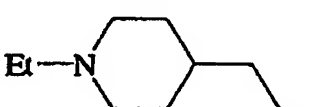
\*: 塩酸塩

Me: メチル基、Et: エチル基

【0158】

【表 48】

第7表 (その16)

		
実施例番号	R¹-Y-	物理恒数等
273*		アモルファス固体 MS(APCI)537[M+H]⁺
274*		アモルファス固体 MS(APCI)525[M+H]⁺
275*		アモルファス固体 MS(APCI)553[M+H]⁺
276*		アモルファス固体 MS(APCI)539[M+H]⁺
277*		アモルファス固体 MS(APCI)551[M+H]⁺
278*		アモルファス固体 MS(APCI)539[M+H]⁺
279*		アモルファス固体 MS(APCI)497[M+H]⁺
280*		アモルファス固体 MS(APCI)511[M+H]⁺

\*: 塩酸塩

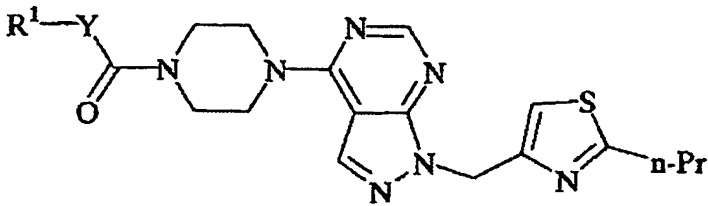
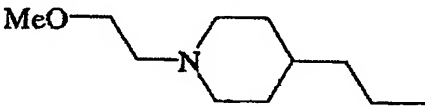
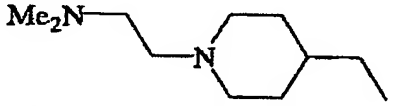
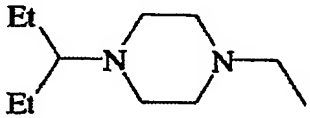

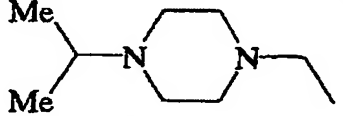

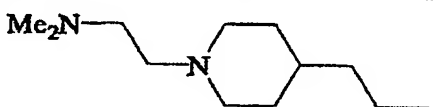
Me: メチル基、Et: エチル基、

n-Pr: n-プロピル基、n-Bu: n-ブチル基

【0159】

【表 49】

第7表 (その17)

		
実施例番号	R <sup>1</sup> -Y-	物理恒数等
281*		アモルファス固体 MS(APCI)541[M+H] <sup>+</sup>
282*		アモルファス固体 MS(APCI)540[M+H] <sup>+</sup>
283*		アモルファス固体 MS(APCI)540[M+H] <sup>+</sup>
284*		アモルファス固体 MS(APCI)525[M+H] <sup>+</sup>
285*		アモルファス固体 MS(APCI)512[M+H] <sup>+</sup>
286*		アモルファス固体 MS(APCI)538[M+H] <sup>+</sup>
287*		アモルファス固体 MS(APCI)554[M+H] <sup>+</sup>

\*: 塩酸塩

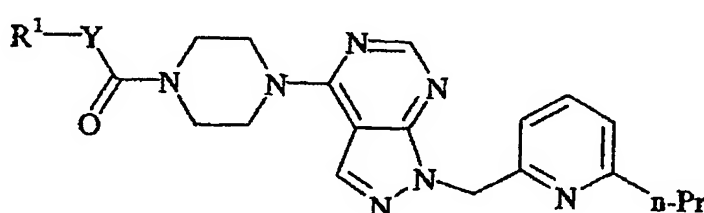
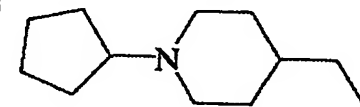
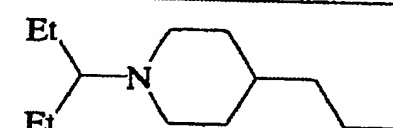
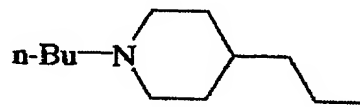

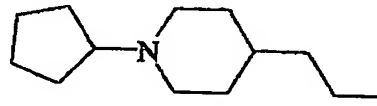
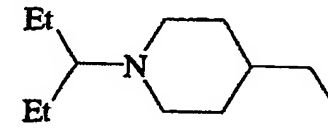
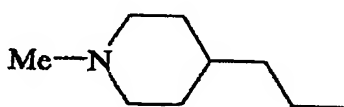
Me: メチル基、Et: エチル基、

n-Pr: n-プロピル基、n-Bu: n-ブチル基

【0160】

【表 50】

第7表 (その18)

		
実施例番号	R <sup>1</sup> -Y-	物理恒数等
288*		アモルファス固体 MS(APCI)531[M+H] <sup>+</sup>
289*		アモルファス固体 MS(APCI)547[M+H] <sup>+</sup>
290*		アモルファス固体 MS(APCI)533[M+H] <sup>+</sup>
291*		アモルファス固体 MS(APCI)519[M+H] <sup>+</sup>
292*		アモルファス固体 MS(APCI)545[M+H] <sup>+</sup>
293*		アモルファス固体 MS(APCI)533[M+H] <sup>+</sup>
294*		アモルファス固体 MS(APCI)491[M+H] <sup>+</sup>

\*: 塩酸塩

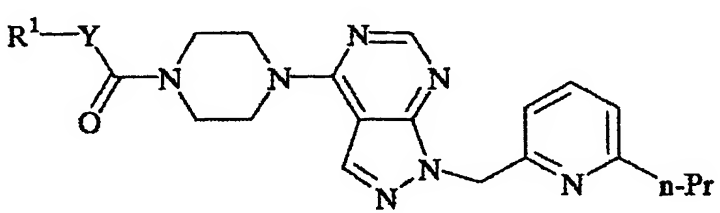
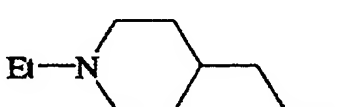
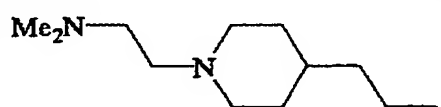
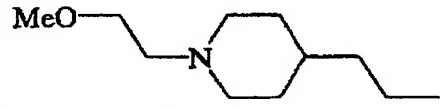
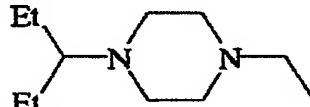


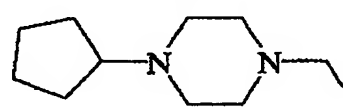
Me: メチル基、Et: エチル基、

n-Pr: n-プロピル基、n-Bu: n-ブチル基

【0161】

【表 51】

第 7 表 (その 19)

		
実施例番号	R <sup>1</sup> -Y-	物理恒数等
295*		アモルファス固体 MS(APCI)505[M+H] <sup>+</sup>
296*		アモルファス固体 MS(APCI)548[M+H] <sup>+</sup>
297*		アモルファス固体 MS(APCI)535[M+H] <sup>+</sup>
298*		アモルファス固体 MS(APCI)534[M+H] <sup>+</sup>
299*		アモルファス固体 MS(APCI)519[M+H] <sup>+</sup>
300*		アモルファス固体 MS(APCI)521[M+H] <sup>+</sup>
301*		アモルファス固体 MS(APCI)532[M+H] <sup>+</sup>

\*: 塩酸塩

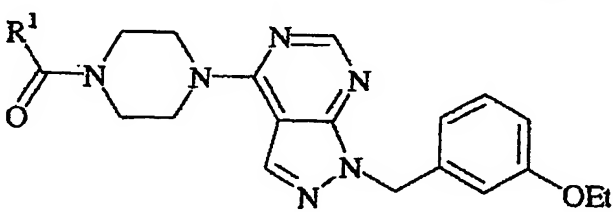
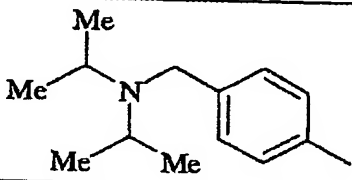
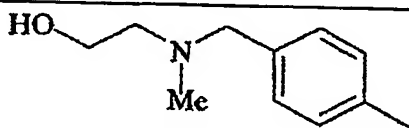
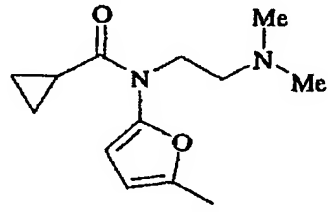
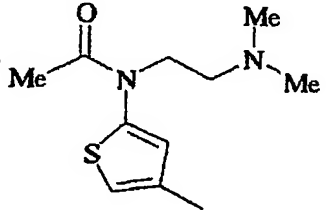
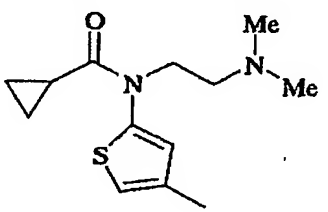
Me: メチル基、Et: エチル基、

n-Pr: n-プロピル基、n-Bu: n-ブチル基

【0162】

【表 52】

第 7 表 (その 20)

		
実施例番号	R <sup>1</sup>	物理恒数等
302*		アモルファス固体 MS(APCI)556[M+H] <sup>+</sup>
303**		アモルファス固体 MS(APCI)530[M+H] <sup>+</sup>
304*		アモルファス固体 MS(APCI)587[M+H] <sup>+</sup>
305*		アモルファス固体 MS(APCI)577[M+H] <sup>+</sup>
306*		アモルファス固体 MS(APCI)603[M+H] <sup>+</sup>

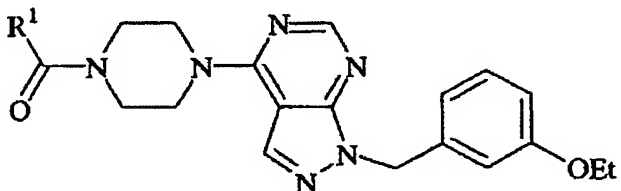
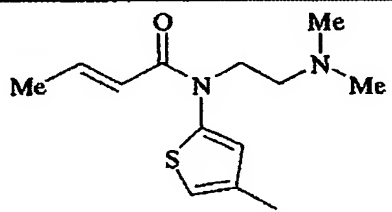
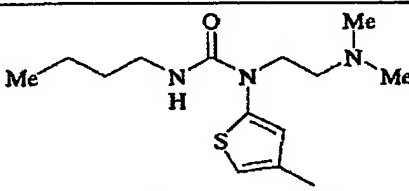
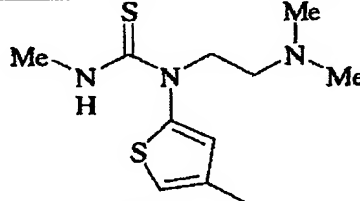
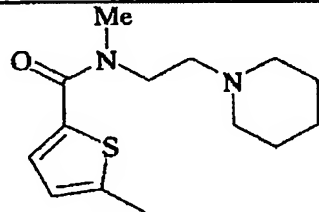
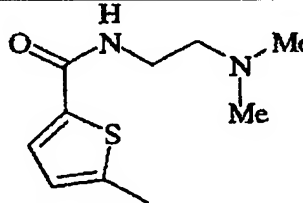
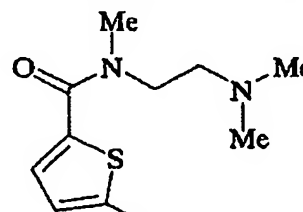
\*: 塩酸塩、\*\*: 2 塩酸塩

Me: メチル基、Et: エチル基、

【0163】

【表 53】

第 7 表 (その 21)

		
実施例番号	R <sup>1</sup>	物理恒数等
307*		アモルファス固体 MS(APCI)603[M+H] <sup>+</sup>
308*		アモルファス固体 MS(APCI)634[M+H] <sup>+</sup>
309*		アモルファス固体 MS(APCI)608[M+H] <sup>+</sup>
310*		アモルファス固体 MS(APCI)617[M+H] <sup>+</sup>
311*		アモルファス固体 MS(APCI)563[M+H] <sup>+</sup>
312*		アモルファス固体 MS(APCI)577[M+H] <sup>+</sup>

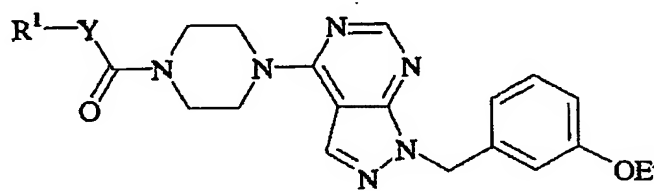
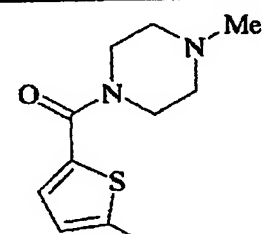
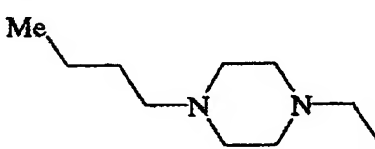
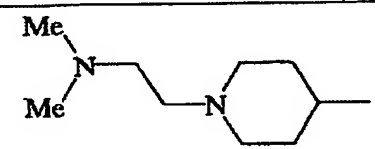
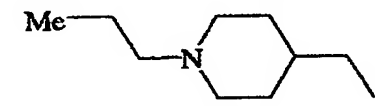
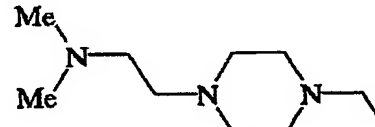
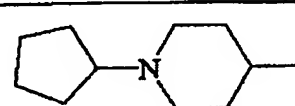
\*: 塩酸塩

Me: メチル基、Et: エチル基

【0164】

【表54】

第7表 (その22)

		
実施例番号	R <sup>1</sup> -Y-	物理恒数等
313*		アモルファス固体 MS(APCI)575[M+H] <sup>+</sup>
314*		アモルファス固体 MS(APCI)521[M+H] <sup>+</sup>
315		アモルファス固体 MS(APCI)521[M+H] <sup>+</sup>
316*		アモルファス固体 MS(APCI)506[M+H] <sup>+</sup>
317*		アモルファス固体 MS(APCI)536.5[M+H] <sup>+</sup>
318		アモルファス固体 MS(APCI)518[M+H] <sup>+</sup>

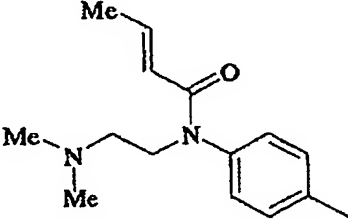
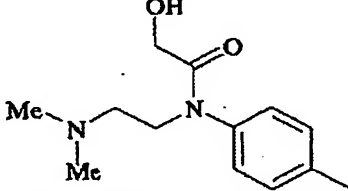
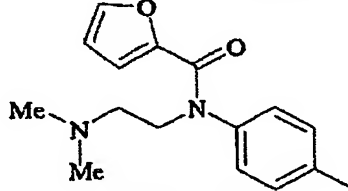
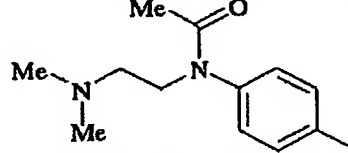
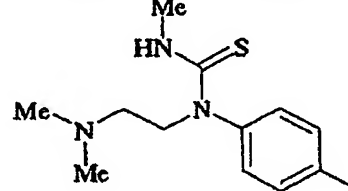
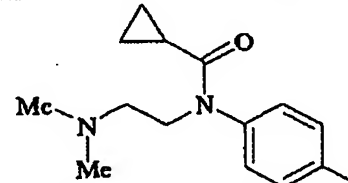
\*: 塩酸塩

Me: メチル基、Et: エチル基

【0165】

【表 55】

第7表 (その23)

実施例番号	$R^1$	物理恒数等
319*		アモルファス固体 MS(APCI)602[M+H] <sup>+</sup>
320*		アモルファス固体 MS(APCI)592[M+H] <sup>+</sup>
321*		アモルファス固体 MS(APCI)628[M+H] <sup>+</sup>
322*		アモルファス固体 MS(APCI)576[M+H] <sup>+</sup>
323*		アモルファス固体 MS(APCI)607[M+H] <sup>+</sup>
324*		アモルファス固体 MS(APCI)602[M+H] <sup>+</sup>

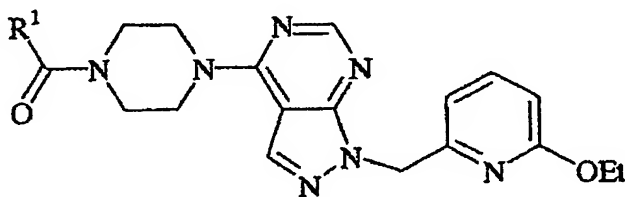
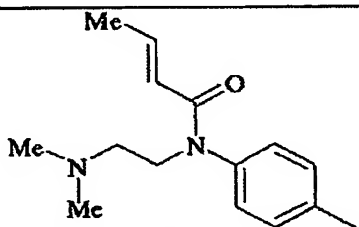
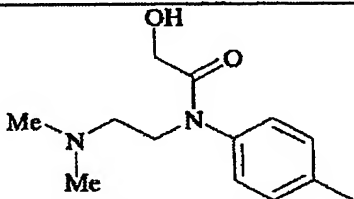
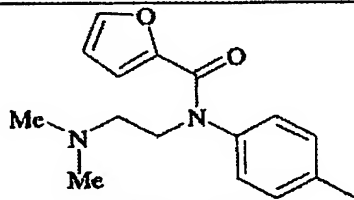
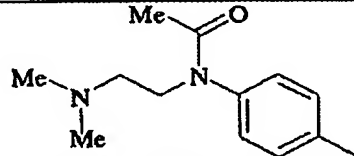
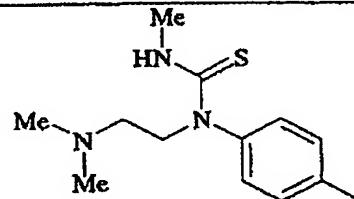
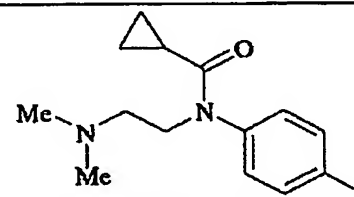
\*: 塩酸塩

Me: メチル基、n-Pr: n-プロピル基

【0166】

【表 56】

第7表 (その24)

		
実施例番号	R <sup>1</sup>	物理恒数等
325*		アモルファス固体 MS(APCI)598[M+H] <sup>+</sup>
326*		アモルファス固体 MS(APCI)588[M+H] <sup>+</sup>
327*		アモルファス固体 MS(APCI)624[M+H] <sup>+</sup>
328*		アモルファス固体 MS(APCI)572[M+H] <sup>+</sup>
329*		アモルファス固体 MS(APCI)603[M+H] <sup>+</sup>
330*		アモルファス固体 MS(APCI)598[M+H] <sup>+</sup>

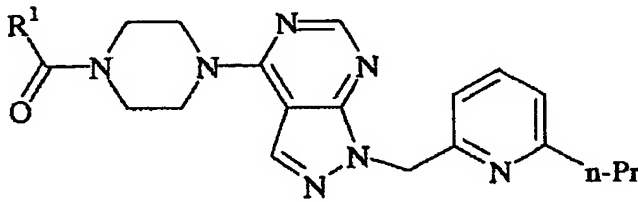
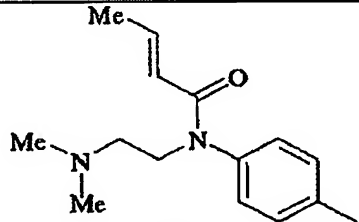
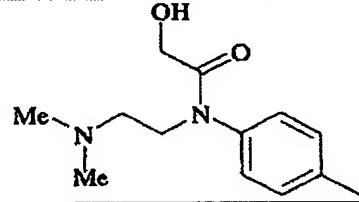
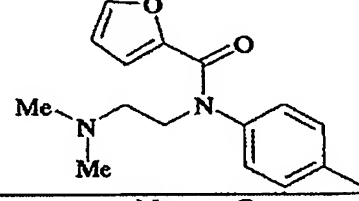
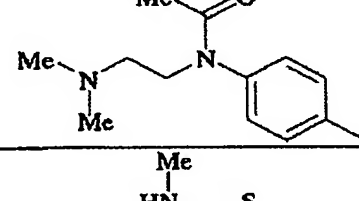
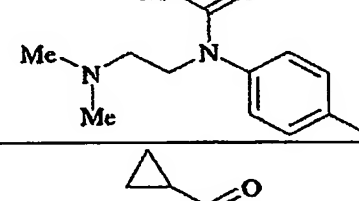
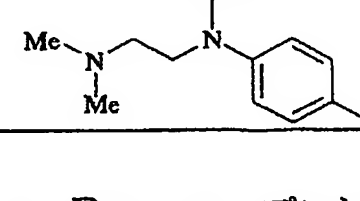
\*: 塩酸塩

Me: メチル基、Et: エチル基

【0167】

【表 57】

第7表 (その25)

		
実施例番号	R <sup>1</sup>	物理恒数等
331*		アモルファス固体 MS(APCI)596[M+H] <sup>+</sup>
332*		アモルファス固体 MS(APCI)586[M+H] <sup>+</sup>
333*		アモルファス固体 MS(APCI)622[M+H] <sup>+</sup>
334*		アモルファス固体 MS(APCI)570[M+H] <sup>+</sup>
335*		アモルファス固体 MS(APCI)601[M+H] <sup>+</sup>
336*		アモルファス固体 MS(APCI)596[M+H] <sup>+</sup>

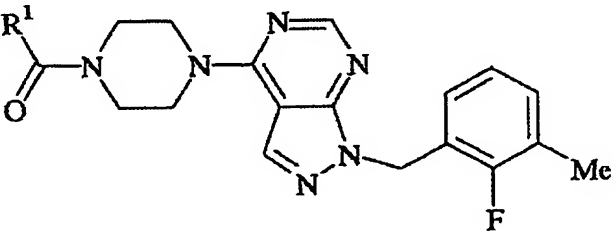
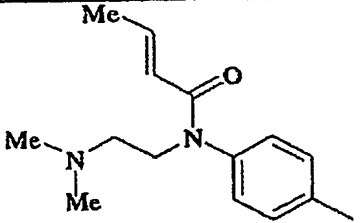
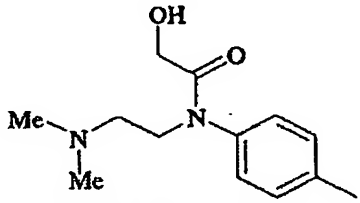
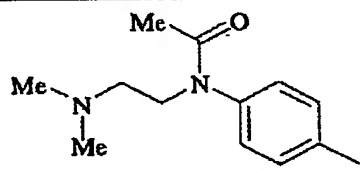
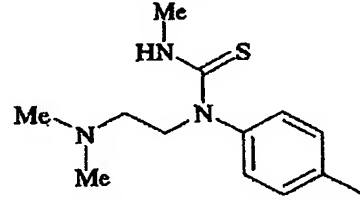
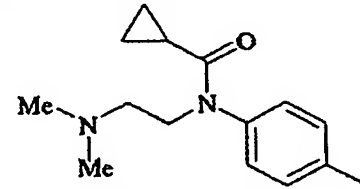
\*: 塩酸塩

Me: メチル基、n-Pr: n-プロピル基

【0168】

【表 58】

第 7 表 (その 26)

		
実施例番号	R <sup>1</sup>	物理恒数等
337*		アモルファス固体 MS(APCI)585[M+H] <sup>+</sup>
338*		アモルファス固体 MS(APCI)575[M+H] <sup>+</sup>
339*		アモルファス固体 MS(APCI)559[M+H] <sup>+</sup>
340*		アモルファス固体 MS(APCI)590[M+H] <sup>+</sup>
341*		アモルファス固体 MS(APCI)585[M+H] <sup>+</sup>

\*: 塩酸塩

Me: メチル基

【0169】

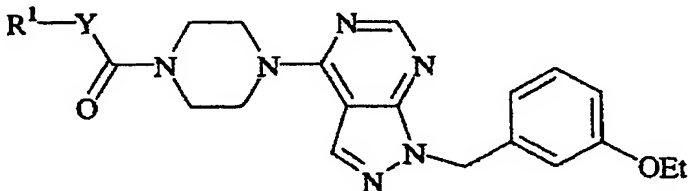
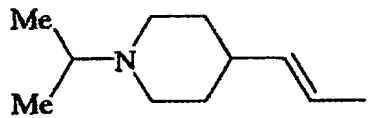
実施例 342

対応原料化合物を実施例 2 と同様に処理することにより、下記第 8 表記載の化合物を得る。

【0170】

【表 59】

第 8 表

		
実施例番号	R <sup>1</sup> -Y-	物理恒数等
342		アモルファス固体 MS(APCI)518[M+H] <sup>+</sup>

Me : メチル基、Et : エチル基

【0171】

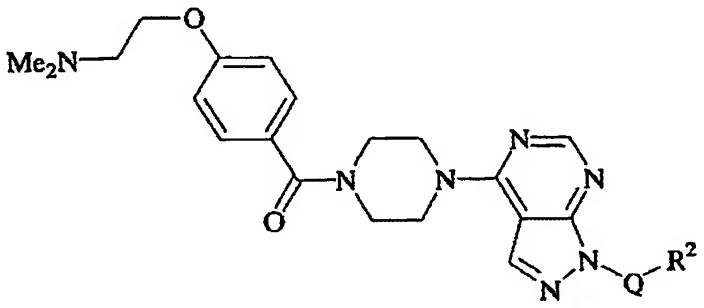
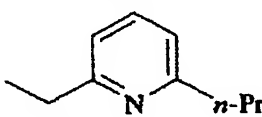
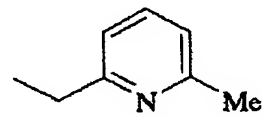
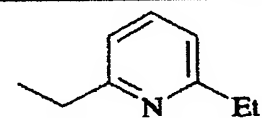
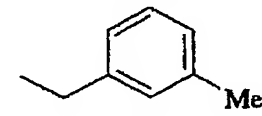
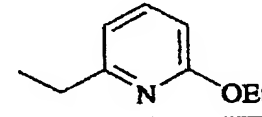
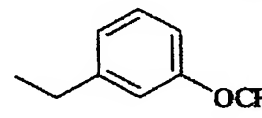
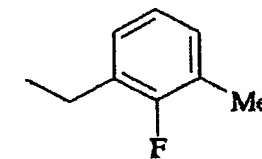
実施例 343 ~ 365

対応原料化合物を実施例 3、或いは実施例 3 及び実施例 4 (3) と同様に処理することにより、下記第 9 表記載の化合物を得る。

【0172】

【表 60】

第 9 表 (その 1)

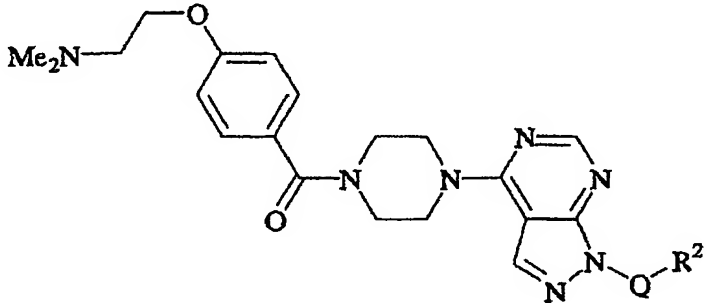
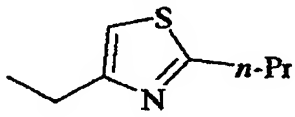
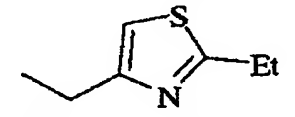
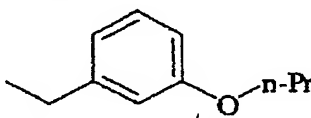
		
実施例番号	$-Q-R^2$	物理恒数等
343		油状物 MS(APCI)529[M+H]⁺
344		アモルファス固体 MS(APCI)501[M+H]⁺
345		アモルファス固体 MS(APCI)515[M+H]⁺
346		アモルファス固体 MS(APCI)500[M+H]⁺
347		アモルファス固体 MS(APCI)531[M+H]⁺
348		アモルファス固体 MS(APCI)570[M+H]⁺
349		アモルファス固体 MS(APCI)518[M+H]⁺

Me: メチル基、Et: エチル基、n-Pr: n-プロピル基

【0173】

【表 61】

第 9 表 (その 2)

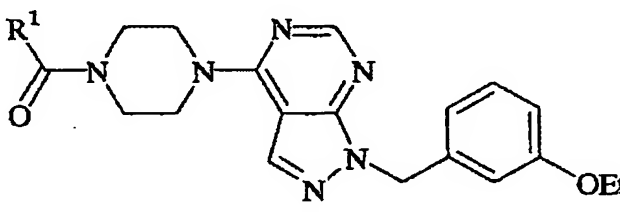
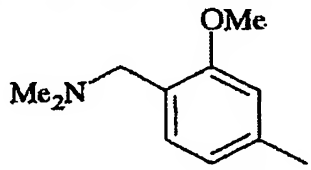
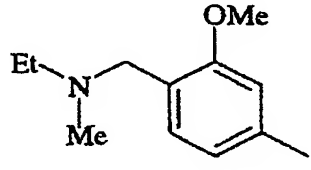
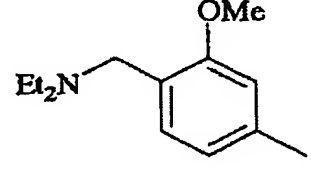
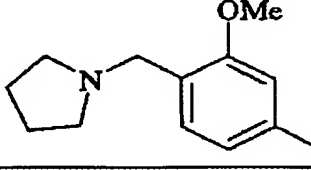
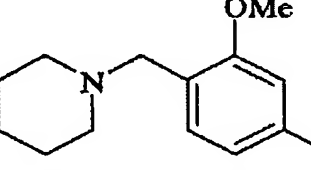
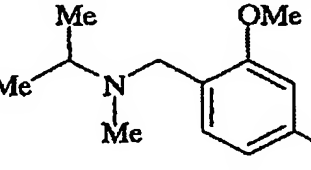
		
実施例番号	- Q - R <sup>2</sup>	物理恒数等
350		アモルファス固体 MS(APCI)535[M+H] <sup>+</sup>
351		油状物 MS(APCI)521[M+H] <sup>+</sup>
352		油状物 MS(APCI)544[M+H] <sup>+</sup>

Me : メチル基、 Et : エチル基、 n-Pr : n-プロピル基

【0174】

【表 62】

第9表 (その3)

		
実施例番号	R <sup>1</sup>	物理恒数等
353**		アモルファス固体 MS(APCI)530[M+H] <sup>+</sup>
354**		アモルファス固体 MS(APCI)544[M+H] <sup>+</sup>
355**		アモルファス固体 MS(APCI)558[M+H] <sup>+</sup>
356**		アモルファス固体 MS(APCI)556[M+H] <sup>+</sup>
357**		アモルファス固体 MS(APCI)570[M+H] <sup>+</sup>
358**		アモルファス固体 MS(APCI)558[M+H] <sup>+</sup>

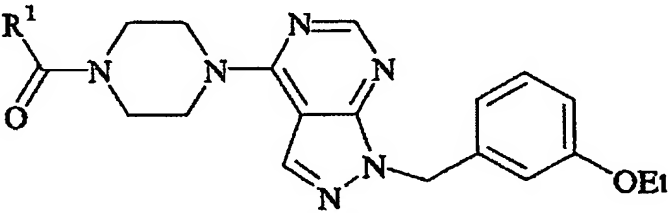
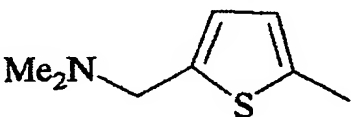
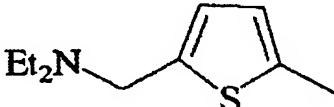
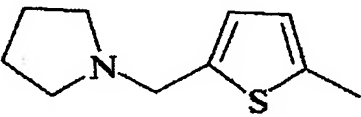
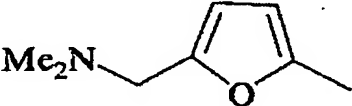
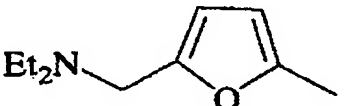
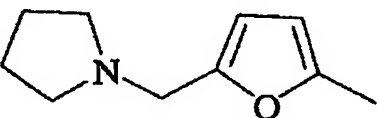
\*\* : 2 塩酸塩

Me : メチル基、Et : エチル基

【0175】

【表 63】

第9表 (その4)

		
実施例番号	R <sup>1</sup>	物理恒数等
359**		アモルファス固体 MS(APCI)506[M+H] <sup>+</sup>
360**		アモルファス固体 MS(APCI)534[M+H] <sup>+</sup>
361**		アモルファス固体 MS(APCI)532[M+H] <sup>+</sup>
362**		アモルファス固体 MS(APCI)490[M+H] <sup>+</sup>
363**		アモルファス固体 MS(APCI)518[M+H] <sup>+</sup>
364**		アモルファス固体 MS(APCI)516[M+H] <sup>+</sup>

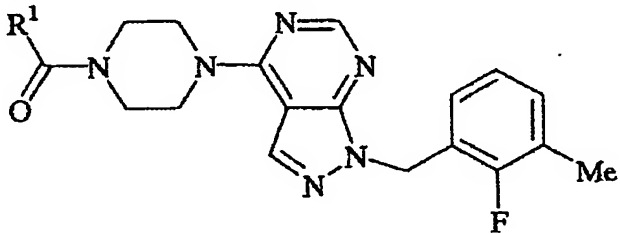
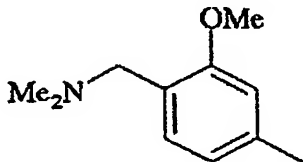
\*\* : 2塩酸塩

Me : メチル基、Et : エチル基

【0176】

【表 6 4】

第 9 表 (その 5)

		
実施例番号	R <sup>1</sup>	物理恒数等
365**		アモルファス固体 MS(APCI)518[M+H] <sup>+</sup>

\*\* : 2 塩酸塩

Me : メチル基

【0177】

実施例 366

4-[N-アセチル-N-[2-(1-ピロリジニル)エチル]アミノ]安息香酸 tert-ブチル (参考例 107 で得られる化合物) 37 mg の塩化メチレン 0.2 mL 溶液に、トリフルオロ酢酸 0.2 mL を加え、室温で 1 日振盪する。反応液を濃縮し、残渣をクロロホルム、4 規定塩酸ジオキサン溶液、クロロホルムで順次共沸し、4-[N-アセチル-N-[2-(1-ピロリジニル)エチル]アミノ]安息香酸塩酸塩を得る。該化合物と 1-(3-エトキシベンジル)-4-ピペラジン-1-イル-1H-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン 2 塩酸塩とを、実施例 3 と同様に縮合反応を行った後、実施例 4 (3) と同様に塩酸塩を調製し、1-(3-エトキシベンジル)-4-[4-[4-[N-アセチル-N-[2-(1-ピロリジニル)エチル]アミノ]ベンゾイル]ピペラジン-1-イル]-1H-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン塩酸塩 (15 mg、収率 21%) をアモルファス固体として得る。

MS (APCI) m/z ; 597 [M+H]<sup>+</sup>。

【0178】

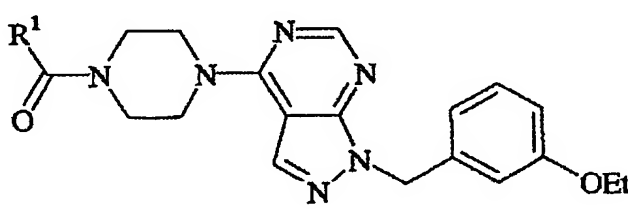
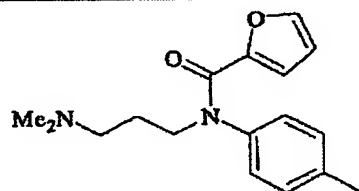
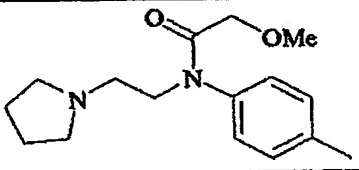
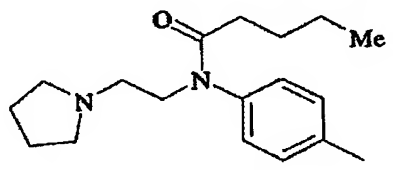
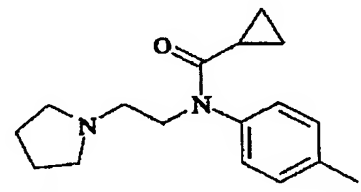
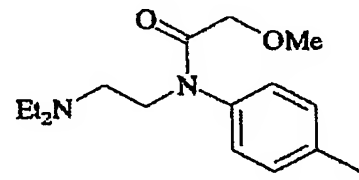
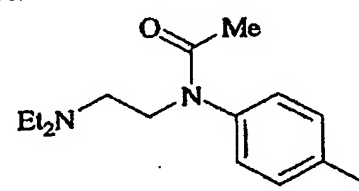
実施例 367 ~ 380

対応原料化合物を実施例 366 と同様に処理することにより、下記第 9.1 表記載の化合物を得る。

【0179】

【表 65】

第 9. 1 表 (その 1)

		
実施例番号	R <sup>1</sup>	物理恒数等
367		アモルファス固体 MS(APCI)637[M+H] <sup>+</sup>
368*		アモルファス固体 MS(APCI)627[M+H] <sup>+</sup>
369*		アモルファス固体 MS(APCI)639[M+H] <sup>+</sup>
370*		アモルファス固体 MS(APCI)623[M+H] <sup>+</sup>
371*		アモルファス固体 MS(APCI)629[M+H] <sup>+</sup>
372*		アモルファス固体 MS(APCI)599[M+H] <sup>+</sup>

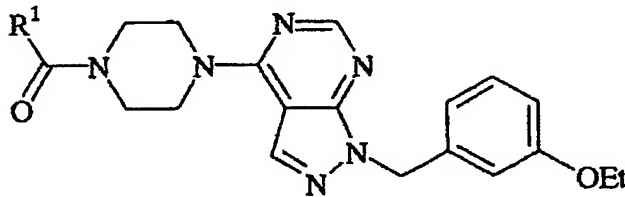
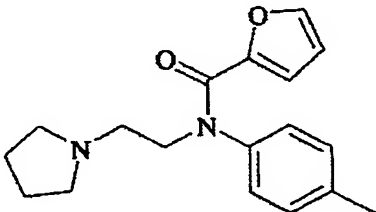
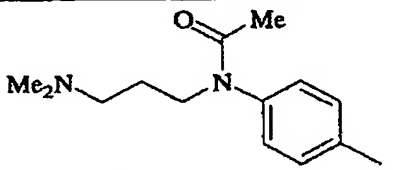
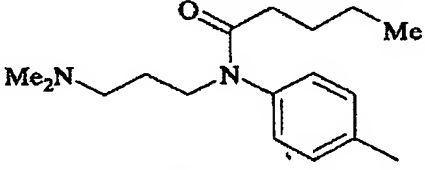
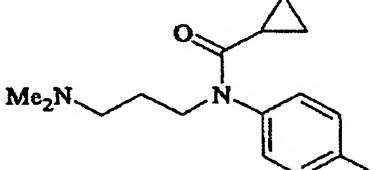
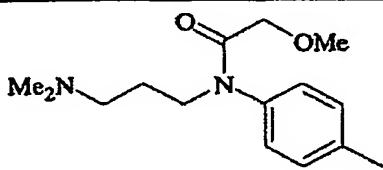
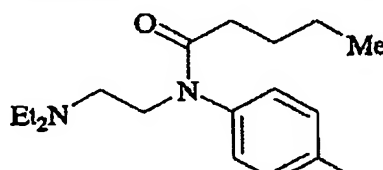
\*: 塩酸塩

Me: メチル基、Et: エチル基

【0180】

【表 66】

第 9. 1 表 (その 2)

		
実施例番号	R <sup>1</sup>	物理恒数等
373*		アモルファス固体 MS(APCI)649[M+H] <sup>+</sup>
374*		アモルファス固体 MS(APCI)585[M+H] <sup>+</sup>
375*		アモルファス固体 MS(APCI)627[M+H] <sup>+</sup>
376*		アモルファス固体 MS(APCI)611[M+H] <sup>+</sup>
377*		アモルファス固体 MS(APCI)615[M+H] <sup>+</sup>
378*		アモルファス固体 MS(APCI)641[M+H] <sup>+</sup>

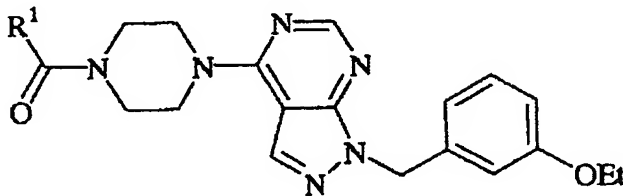
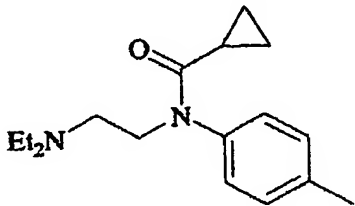
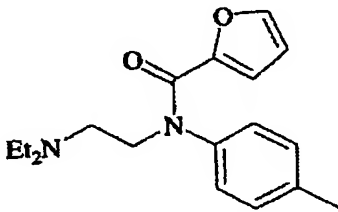
\*: 塩酸塩

Me: メチル基、Et: エチル基

【0181】

【表 67】

第 9. 1 表 (その 3)

		
実施例番号	R <sup>1</sup>	物理恒数等
379		アモルファス固体 MS(APCI)625[M+H] <sup>+</sup>
380		アモルファス固体 MS(APCI)651[M+H] <sup>+</sup>

\*: 塩酸塩

Et: エチル基

【0182】

実施例 381

(1) 4-ヒドロキシ安息香酸 1.06 g に塩化メチレン 30 mL、1-(3-エトキシベンジル)-4-ピペラジン-1-イル-1H-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン 2 塩酸塩 3.02 g、1-ヒドロキシベンゾトリアゾール 1.25 g、トリエチルアミン 3.7 mL、1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド塩酸塩 1.78 g を順次加え、室温で 17 時間攪拌する。反応液をクロロホルムで希釈後、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加えて攪拌後、有機層を分離する。該有機層から溶媒を留去し、得られる残渣をシリカゲルフラッシュカラムクロマトグラフィー (クロロホルム/メタノール=50:1) で精製することにより、1-(3-エトキシベンジル)-4-[4-(4-ヒドロキシベンゾイル)ピペラジン-1-イル]1H-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン (2.70 g、収率 80%) をアモルファス固体として得る。

MS (APCI) m/z; 459 [M+H]<sup>+</sup>。

(2) 上記 (1) で得られる化合物 250 mg、3-ジメチルアミノ-2,2-ジメチル-1-プロパノール 215 mg、トリフェニルホスフィン 429 mg のテトラヒドロフラン 4.0 mL 溶液に、氷冷下、アゾジカルボン酸ジイソプロピル 330 mg を滴下後、室温で 1 晩攪拌する。反応液を塩化メチレン 4 mL で希釈後、カチオン交換樹脂 (IST 社製 ISOLUTE SCX、メタノール/塩化メチレン=1:1~1 規定アンモニア水/メタノール) で処理する。得られる粗生成物をシリカゲルフラッシュカラムクロマトグラフィー (クロロホルム/メタノール=10:1) で精製し、さらに実施例 4 (3) と同様に処理することにより、1-(3-エトキシベンジル)-4-[4-[4-[3-(ジメ

チルアミノ)-2, 2-ジメチルプロポキシ] ベンゾイル] ピペラジン-1-イル]-1  
H-ピラゾロ[3, 4-d] ピリミジン・塩酸塩 (257 mg、収率78%) をアモルファス固体として得る。

MS (APCI)  $m/z$ ; 572  $[M+H]^+$ 。

【0183】

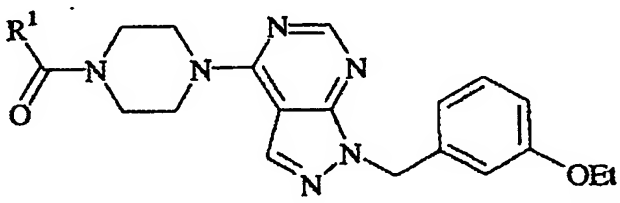
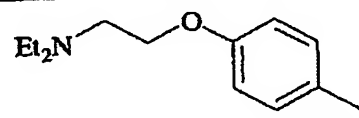
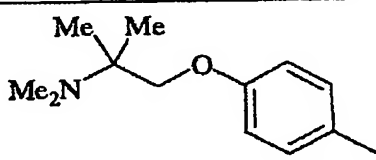
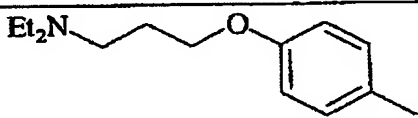
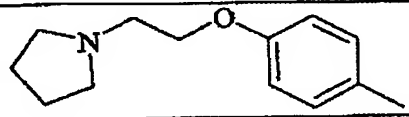
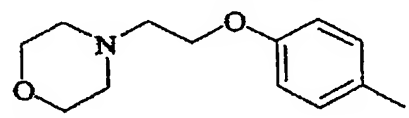
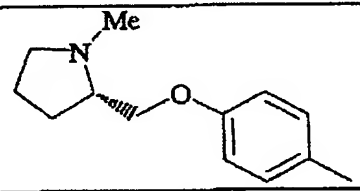
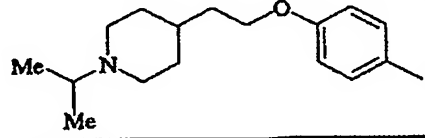
実施例 382~403

対応原料化合物を実施例 381と同様に処理することにより、下記第10表記載の化合物を得る。

【0184】

【表 68】

第 10 表 (その 1)

		
実施例番号	R <sup>1</sup>	物理恒数等
382*		アモルファス固体 MS(APCI)558[M+H] <sup>+</sup>
383*		アモルファス固体 MS(APCI)558[M+H] <sup>+</sup>
384*		アモルファス固体 MS(APCI)572[M+H] <sup>+</sup>
385*		アモルファス固体 MS(APCI)556[M+H] <sup>+</sup>
386*		アモルファス固体 MS(APCI)572[M+H] <sup>+</sup>
387*		アモルファス固体 MS(APCI)556[M+H] <sup>+</sup>
388*		アモルファス固体 MS(APCI)612[M+H] <sup>+</sup>

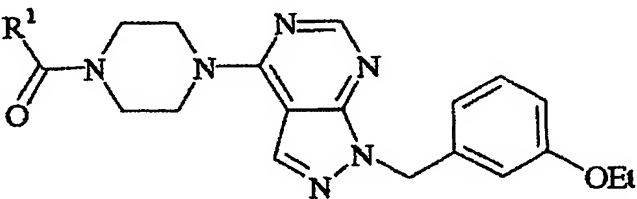
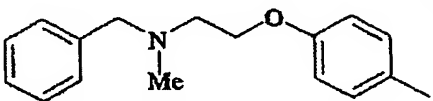
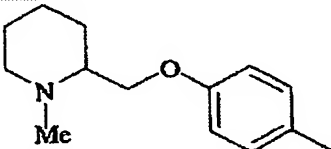
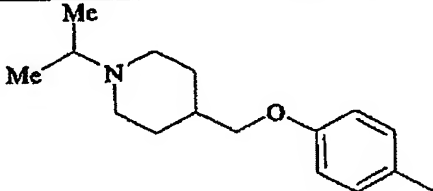
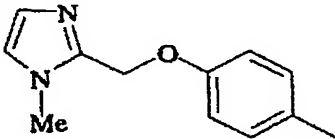
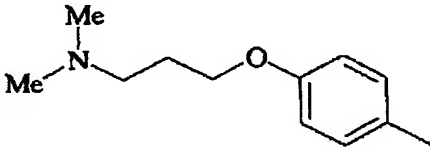
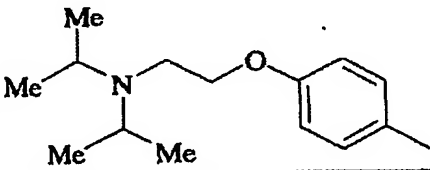
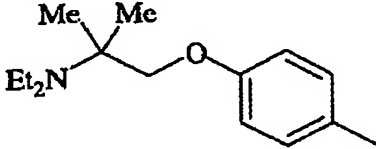
\*: 塩酸塩

Me: メチル基、Et: エチル基

【0185】

【表 69】

第 10 表 (その 2)

		
実施例番号	R <sup>1</sup>	物理恒数等
389*		アモルファス固体 MS(APCI)606[M+H] <sup>+</sup>
390*		アモルファス固体 MS(APCI)570[M+H] <sup>+</sup>
391*		アモルファス固体 MS(APCI)598[M+H] <sup>+</sup>
392*		アモルファス固体 MS(APCI)553[M+H] <sup>+</sup>
393*		アモルファス固体 MS(APCI)544[M+H] <sup>+</sup>
394*		アモルファス固体 MS(APCI)586[M+H] <sup>+</sup>
395*		アモルファス固体 MS(APCI)586[M+H] <sup>+</sup>

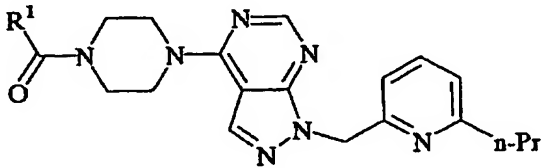
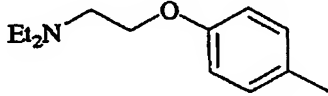
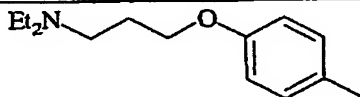
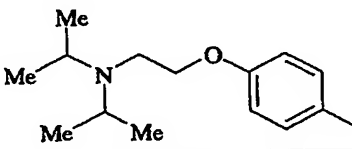
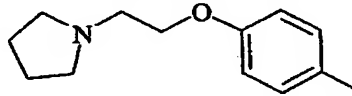
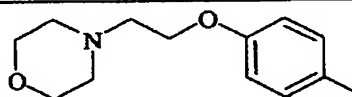
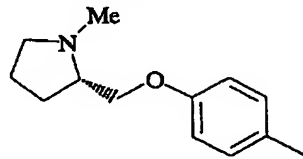
\*: 塩酸塩

Me: メチル基、Et: エチル基

【0186】

【表 70】

第 10 表 (その 3)

		
実施例番号	R <sup>1</sup>	物理恒数等
396*		アモルファス固体 MS(APCI)557[M+H]⁺
397*		アモルファス固体 MS(APCI)571[M+H]⁺
398*		アモルファス固体 MS(APCI)585[M+H]⁺
399*		アモルファス固体 MS(APCI)555[M+H]⁺
400*		アモルファス固体 MS(APCI)571[M+H]⁺
401*		アモルファス固体 MS(APCI)555[M+H]⁺

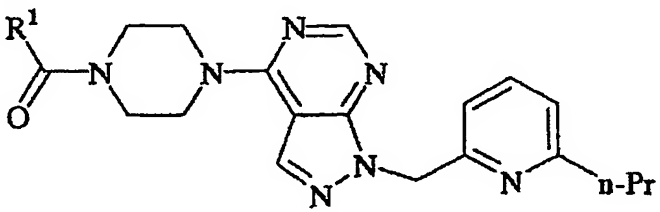
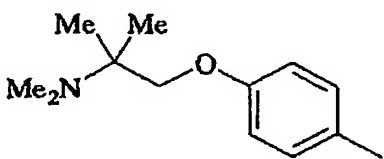
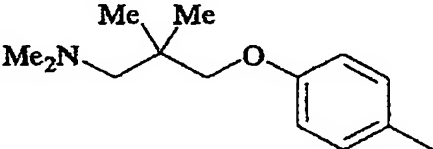
\*: 塩酸塩

Me: メチル基、Et: エチル基、n-Pr: n-プロピル基

【0187】

【表 71】

第 10 表 (その 4)

		
実施例番号	R <sup>1</sup>	物理恒数等
402*		アモルファス固体 MS(APCI)557[M+H] <sup>+</sup>
403*		アモルファス固体 MS(APCI)571[M+H] <sup>+</sup>

\*: 塩酸塩

Me: メチル基、n-Pr: n-プロピル基

【0188】

実施例 404

(1) 対応原料化合物を実施例 381 と同様に処理することにより、1-(3-エトキシベンジル)-4-[4-[4-[1-(tert-ブトキシカルボニル)ピペリジン-4-イル]オキシ]ベンゾイル]ピペラジン-1-イル]-1H-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン (34 mg、収率 61%) を得る。

MS (ESI) m/z; 642 [M+H]<sup>+</sup>。

(2) 上記 (1) で得られる化合物 34 mg のメタノール 0.5 mL 液に、4 規定塩酸/ジオキサン 0.1 mL を加え、室温で 1 晩攪拌する。溶媒を留去し、得られる残渣を水に溶解後、凍結乾燥することにより、1-(3-エトキシベンジル)-4-[4-[4-(4-ピペリジルオキシ)ベンゾイル]ピペラジン-1-イル]-1H-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン・2 塩酸塩 (27 mg、収率 79%) をアモルファス固体として得る。

MS (APCI) m/z; 542 [M+H]<sup>+</sup>。

【0189】

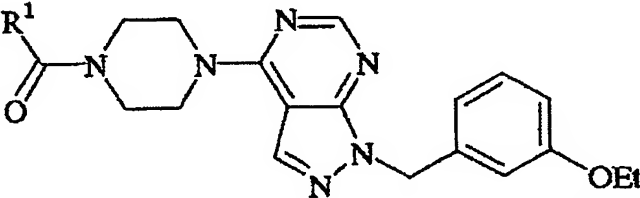
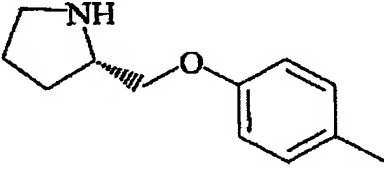
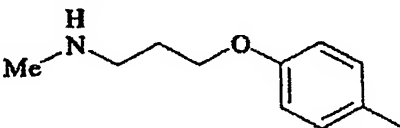
実施例 405~406

対応原料化合物を実施例 404 と同様に処理することにより、下記第 11 表記載の化合物を得る。

【0190】

【表72】

第11表

		
実施例番号	R <sup>1</sup>	物理恒数等
405**		アモルファス固体 MS(APCI)542[M+H] <sup>+</sup>
406**		アモルファス固体 MS(APCI)530[M+H] <sup>+</sup>

\*\* : 2塩酸塩

Me : メチル基、Et : エチル基

【0191】

実施例407

(1) 4-[[N-エチル-N-(tert-ブトキシカルボニル)]アミノメチル]安息香酸メチルエステル(参考例81で得られる化合物)230mgを実施例1と同様に処理することにより、1-(3-エトキシベンジル)-4-[4-[4-[[N-エチル-N-(tert-ブトキシカルボニル)]アミノメチル]ベンゾイル]ピペラジン-1-イル]-1H-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン(330mg、2段階収率70%)をアモルファス固体として得る。

MS(APCI) m/z; 600 (M+H)<sup>+</sup>。

(2) 上記(1)で得られる化合物330mgを1,4-ジオキサン2mLに溶かし、4規定塩酸-ジオキサン溶液4mLを加え、室温で6時間攪拌する。ジイソプロピルエーテル6mLを加えて攪拌し、上澄み液を除去する(該洗浄操作を2回繰り返す)。沈殿物を水2mLに溶かし、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液3mL及びクロロホルム3mLを加えて攪拌する。静置後、有機層を分離し、濃縮する。得られる粗生成物をNHシリカゲルフラッシュカラムクロマトグラフィー(Puriflash/L、溶媒;ヘキサン/酢酸エチル=65:35~0:100)で精製することにより、1-(3-エトキシベンジル)-4-[4-[4-(エチルアミノメチル)ベンゾイル]ピペラジン-1-イル]-1H-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン(121mg、収率44%)をアモルファス固体として得る。

MS(APCI) m/z; 500 [M+H]<sup>+</sup>。

(3) 上記(2)で得られる化合物110mgを水500μLに懸濁し、2規定塩酸220μLを加えた後、凍結乾燥することにより、1-(3-エトキシベンジル)-4-[4-[4-(エチルアミノメチル)ベンゾイル]ピペラジン-1-イル]-1H-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン・2塩酸塩をアモルファス固体として得る。

MS(APCI) m/z; 500 [M+H]<sup>+</sup>。

【0192】

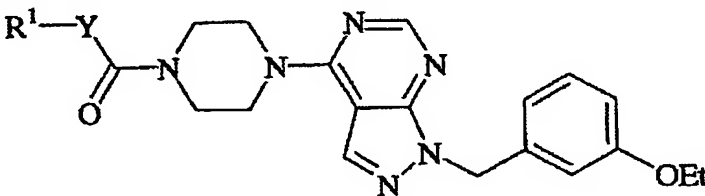
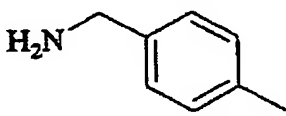
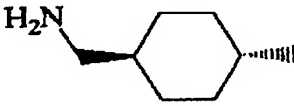
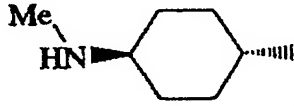
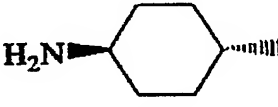

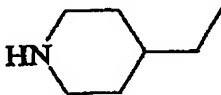
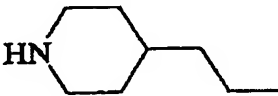
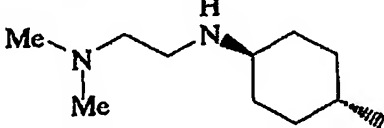
実施例 408～415

対応原料化合物を実施例 407と同様に処理することにより、下記第12表記載の化合物を得る。

【0193】

【表73】

第12表

		
実施例番号	R¹-Y-	物理恒数等
408**		アモルファス固体 MS(APCI)472[M+H]⁺
409**		アモルファス固体 MS(APCI)478[M+H]⁺
410**		アモルファス固体 MS(APCI)478[M+H]⁺
411**		アモルファス固体 MS(APCI)464[M+H]⁺
412**		アモルファス固体 MS(APCI)450[M+H]⁺
413**		アモルファス固体 MS(APCI)464[M+H]⁺
414**		アモルファス固体 MS(APCI)478[M+H]⁺
415***		アモルファス固体 MS(APCI)535[M+H]⁺

\*\* : 2 塩酸塩、\*\*\* : 3 塩酸塩

Me : メチル基、Et : エチル基

## 【0194】

## 実施例 416

実施例 415 記載化合物 50 mg 及びトリエチルアミン 50 mg の塩化メチレン溶液に、アセチルクロリド 10 mg を加え、室温で 18 時間攪拌する。反応液に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加えてクロロホルムで抽出し、溶媒を留去する。得られる粗生成物を高速液体クロマトグラフィー（10 mM 炭酸アンモニウム／メタノール＝80：20～5：95）で精製し、さらに実施例 4（3）と同様に処理することにより、1-（3-エトキシベンジル）-4-〔4-〔〔トランス-4-〔N-アセチル-N-〔2-（ジメチルアミノ）エチル〕アミノ〕シクロヘキシル〕カルボニル〕ピペラジン-1-イル〕-1H-ピラゾロ〔3, 4-d〕ピリミジン・2 塩酸塩（20 mg、収率 40%）をアモルファス固体として得る。

MS (APCI)  $m/z$ ; 577  $[M+H]^+$ 。

## 【0195】

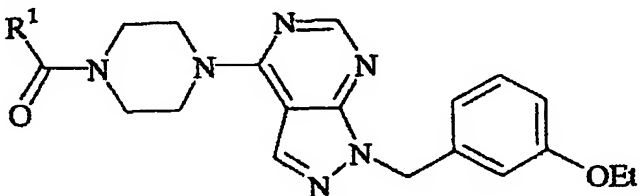
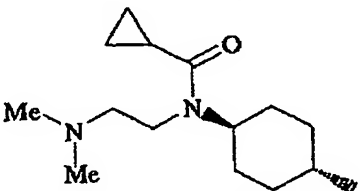
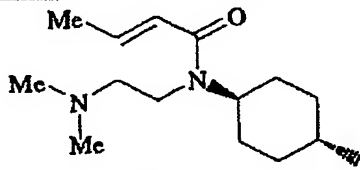
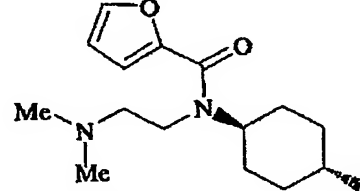
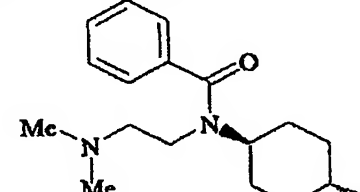
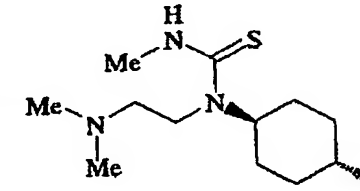
## 実施例 417～421

対応原料化合物を実施例 416 と同様に処理することにより、下記第 13 表記載の化合物を得る。

## 【0196】

【表 74】

第 13 表

		
実施例番号	R <sup>1</sup>	物理恒数等
417**		アモルファス固体 MS(APCI)603[M+H] <sup>+</sup>
418**		アモルファス固体 MS(APCI)603[M+H] <sup>+</sup>
419**		アモルファス固体 MS(APCI)629[M+H] <sup>+</sup>
420**		アモルファス固体 MS(APCI)639[M+H] <sup>+</sup>
421**		アモルファス固体 MS(APCI)608[M+H] <sup>+</sup>

\*\* : 2 塩酸塩

Me : メチル基、Et : エチル基

【0197】

実施例 422

実施例 410 記載化合物 40 mg のテトラヒドロフラン 1 mL の懸濁液に、炭酸カリウム 35 mg、ヨウ化エチル 9  $\mu$ L を順次加え、室温にて終夜撹拌する。反応液をクロロホルム 5 mL で希釈後、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液 5 mL を加えて撹拌後、有機層を分離し、濃縮する。得られる粗生成物を高速液体クロマトグラフィー (10 mM 炭酸アンモ

ニウム／メタノール＝80：20～5：95）で精製し、得られる生成物を実施例4（3）と同様に処理することにより、1-（3-エトキシベンジル）-4-〔4-〔〔トランス-4-（N-エチル-N-メチルアミノ）シクロヘキシル〕カルボニル〕ピペラジン-1-イル〕-1H-ピラゾロ〔3, 4-d〕ピリミジン・2塩酸塩（13mg、収率31%）をアモルファス固体として得る。

MS (APCI)  $m/z$ ; 506  $[M+H]^+$ 。

【0198】

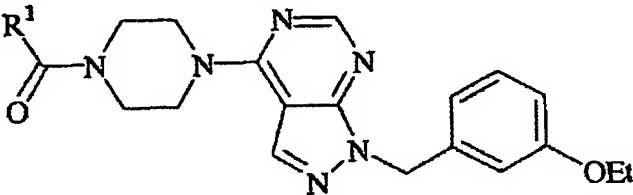
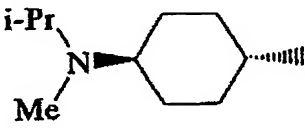
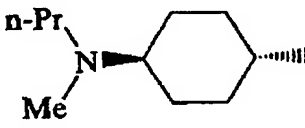
実施例423～424

対応原料化合物を実施例422と同様に処理することにより、下記第14表記載の化合物を得る。

【0199】

【表75】

第14表

		
実施例番号	R <sup>1</sup>	物理恒数等
423**		アモルファス固体 MS(APCI)520 $[M+H]^+$
424**		アモルファス固体 MS(APCI)520 $[M+H]^+$

\*\*：2塩酸塩

Me：メチル基、Et：エチル基、n-Pr：n-プロピル基

i-Pr：イソプロピル基

【0200】

実施例425

(1) 実施例411記載化合物50mgのジクロロメタン1mLの懸濁液に氷冷下、トリエチルアミン44 $\mu$ L、塩化クロロアセチル9 $\mu$ Lを順次加え、氷冷下2時間攪拌する。氷冷下、2Mジメチルアミン-テトラヒドロフラン溶液0.3mL加え、室温にて終夜攪拌する。反応液をクロロホルム3mLで希釈し、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液5mLを加えて攪拌後、有機層を分離・濃縮する。得られる粗生成物を高速液体クロマトグラフィー（10mM炭酸アンモニウム／メタノール＝80：20～5：95）で精製することにより1-（3-エトキシベンジル）-4-〔4-〔〔トランス-4-〔（N, N-ジメチルグリシル）アミノ〕シクロヘキシル〕カルボニル〕ピペラジン-1-イル〕-1H-ピラゾロ〔3, 4-d〕ピリミジン（20.4mg、収率40%）をアモルファス固体として得る。

MS (ESI)  $m/z$ ; 549  $[M+H]^+$ 。

(2) 上記(1)で得られる化合物を実施例4（3）と同様に処理することにより1-（

3-エトキシベンジル)-4-[4-[[トランス-4-[(N,N-ジメチルグリシル)アミノ]シクロヘキシル]カルボニル]ピペラジン-1-イル]-1H-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン・2塩酸塩(21.5mg、収率93%)をアモルファス固体として得る。

MS (APCI)  $m/z$ ; 549  $[M+H]^+$ 。

【0201】

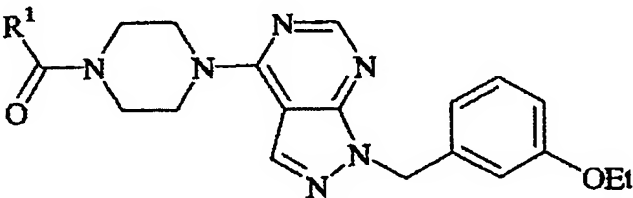
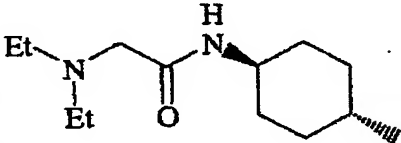
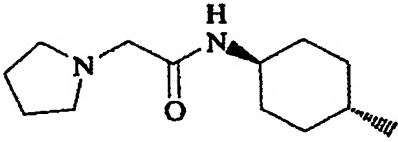
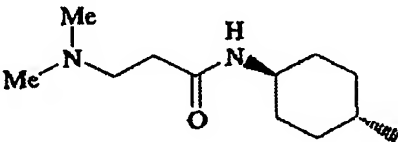
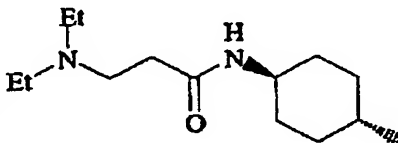
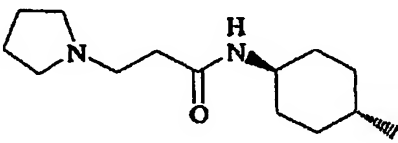
実施例 426~433

対応原料化合物を実施例 425と同様に処理することにより、下記第15表記載の化合物を得る。

【0202】

【表76】

第15表 (その1)

		
実施例番号	R <sup>1</sup>	物理恒数等
426**		アモルファス固体 MS(APCI)577 $[M+H]^+$
427**		アモルファス固体 MS(APCI)575 $[M+H]^+$
428**		アモルファス固体 MS(APCI)563 $[M+H]^+$
429**		アモルファス固体 MS(APCI)591 $[M+H]^+$
430**		アモルファス固体 MS(APCI)589 $[M+H]^+$

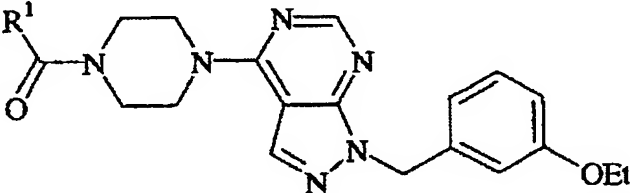
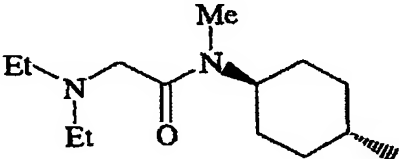
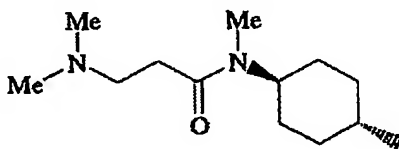
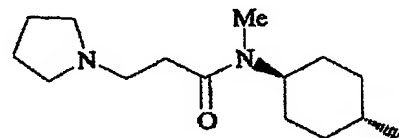
\*\* : 2塩酸塩

Me : メチル基、Et : エチル基

【0203】

【表 77】

第 15 表 (その 2)

		
実施例番号	R <sup>1</sup>	物理恒数等
431		アモルファス固体 MS(ESI)591[M+H] <sup>+</sup>
432		アモルファス固体 MS(ESI)577[M+H] <sup>+</sup>
433		アモルファス固体 MS(ESI)603[M+H] <sup>+</sup>

Me: メチル基、Et: エチル基

## 【0204】

## 実施例 434

(1) 実施例 411 記載化合物 40 mg のテトラヒドロフラン 1 mL の懸濁液にジメチルアセトアミド 0.2 mL、1, 5-ジヨードペンタン 16.6  $\mu$ L、炭酸ナトリウム 28 mg を順次加え、70℃にて 23 時間攪拌する。放冷後、反応液をクロロホルム 3 mL で希釈し、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液 5 mL を加えて攪拌後、有機層を分離し、濃縮する。得られる粗生成物を高速液体クロマトグラフィー (10 mM 炭酸アンモニウム/メタノール = 80:20 ~ 5:95) で精製し、1-(3-エトキシベンジル)-4-[4-[[トランス-4-(1-ピペリジル)シクロヘキシル]カルボニル]ピペラジン-1-イル]-1H-ピラゾロ[3, 4-d]ピリミジン (12.9 mg、収率 34%) をアモルファス固体として得る。

MS (ESI) m/z; 532 [M+H]<sup>+</sup>。

(2) 上記 (1) で得られる化合物を実施例 4 (3) と同様に処理することにより 1-(3-エトキシベンジル)-4-[4-[[トランス-4-(1-ピペリジル)シクロヘキシル]カルボニル]ピペラジン-1-イル]-1H-ピラゾロ[3, 4-d]ピリミジン・2 塩酸塩 (15.4 mg、定量的) をアモルファス固体として得る。

MS (APCI) m/z; 532 [M+H]<sup>+</sup>。

## 【0205】

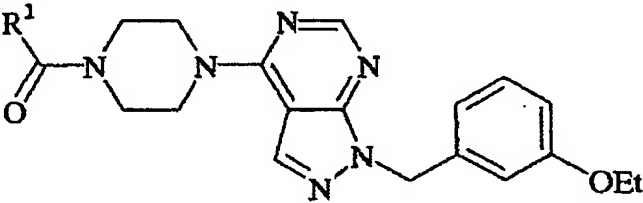
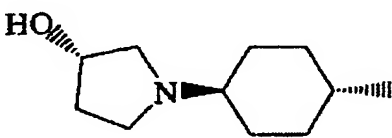
## 実施例 435

対応原料化合物を実施例 434 と同様に処理することにより、下記第 16 表記載の化合物を得る。

## 【0206】

【表 78】

第 16 表

		
実施例番号	R <sup>1</sup>	物理恒数等
435*		アモルファス固体 MS(APCI)534[M+H] <sup>+</sup>

\*: フマル酸塩

Et: エチル基

【0207】

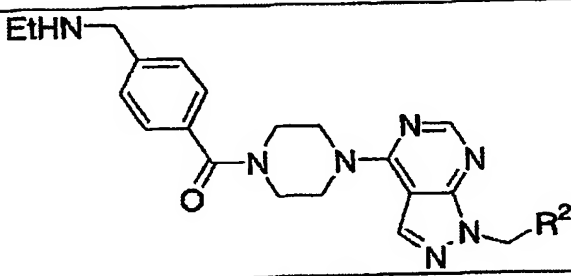
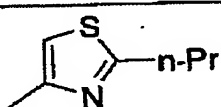
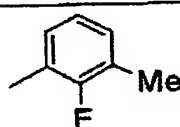
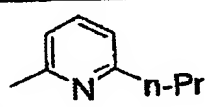
実施例 436 ~ 442

対応原料化合物を実施例 407 と同様に処理することにより、下記第 17 表記載の化合物を得る。

【0208】

【表 79】

第 17 表 (その 1)

		
実施例番号	R <sup>2</sup>	物理恒数等
436**		アモルファス固体 MS(APCI)505[M+H] <sup>+</sup>
437**		アモルファス固体 MS(APCI)488[M+H] <sup>+</sup>
438**		アモルファス固体 MS(APCI)499[M+H] <sup>+</sup>

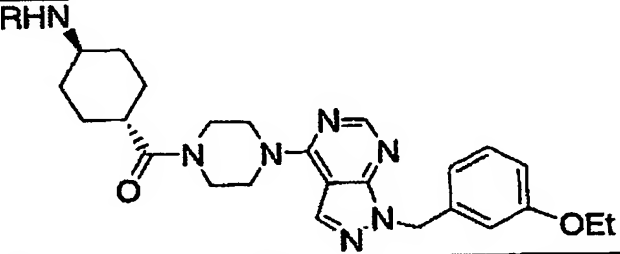
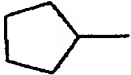
\*\* : 2 塩酸塩

Me : メチル基、Et : エチル基、n-Pr : n-プロピル基

【0209】

【表 80】

第 17 表 (その 2)

		
実施例番号	R	物理恒数等
439**		アモルファス固体 MS(APCI)532[M+H] <sup>+</sup>
440**	i-Pr	アモルファス固体 MS(APCI)506[M+H] <sup>+</sup>
441**	n-Pr	アモルファス固体 MS(APCI)506[M+H] <sup>+</sup>
442**	Et	アモルファス固体 MS(APCI)492[M+H] <sup>+</sup>

\*\* : 2 塩酸塩

Et : エチル基、n-Pr : n-プロピル基、

i-Pr : イソプロピル基

【0210】

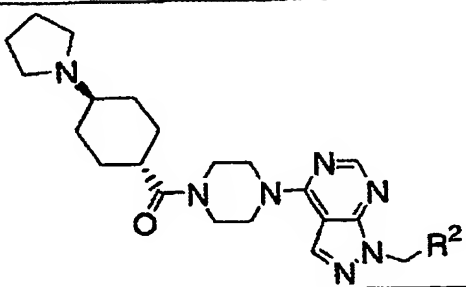
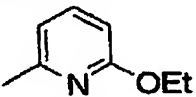
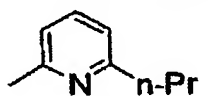
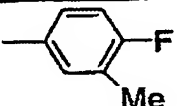
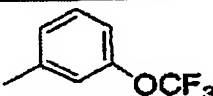
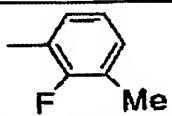
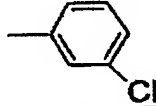
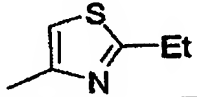
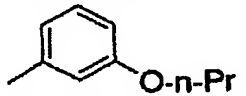
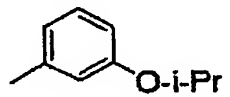
実施例 443 ~ 500

対応原料化合物を実施例 3 と同様に処理することにより、下記第 18 表記載の化合物を得る。

【0211】

【表 81】

第 18 表 (その 1)

		
実施例番号	R <sup>2</sup>	物理恒数等
443		アモルファス固体 MS(ESI)519[M+H] <sup>+</sup>
444*		アモルファス固体 MS(APCI)517[M+H] <sup>+</sup>
445*		アモルファス固体 MS(APCI)506[M+H] <sup>+</sup>
446*		アモルファス固体 MS(APCI)558[M+H] <sup>+</sup>
447*		アモルファス固体 MS(APCI)506[M+H] <sup>+</sup>
448*		アモルファス固体 MS(APCI)508/510[M+H] <sup>+</sup>
449		アモルファス固体 MS(ESI)509[M+H] <sup>+</sup>
450		アモルファス固体 MS(ESI)532[M+H] <sup>+</sup>
451		アモルファス固体 MS(ESI)532[M+H] <sup>+</sup>

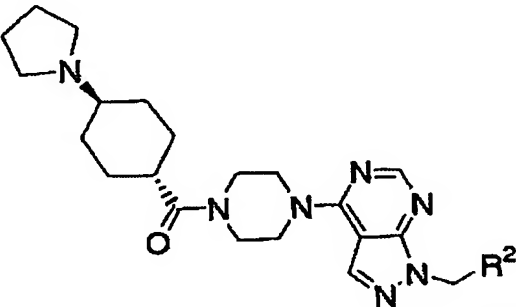
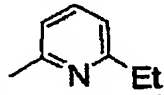
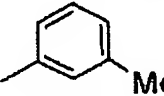
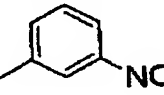
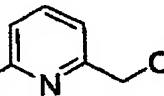
\*: 塩酸塩

Me: メチル基、Et: エチル基、n-Pr: n-プロピル基、  
i-Pr: イソプロピル基

【0212】

【表 8 2】

第 18 表 (その 2)

		
実施例番号	R <sup>2</sup>	物理恒数等
4 5 2 **		アモルファス固体 MS(APCI)503[M+H] <sup>+</sup>
4 5 3 **		アモルファス固体 MS(APCI)488[M+H] <sup>+</sup>
4 5 4 **		アモルファス固体 MS(APCI)519[M+H] <sup>+</sup>
4 5 5 **		アモルファス固体 MS(APCI)519[M+H] <sup>+</sup>

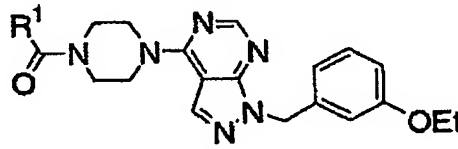
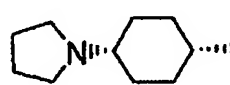
\*\* : 2 塩酸塩

Me : メチル基、Et : エチル基

【0 2 1 3】

【表 8 3】

第 18 表 (その 3)

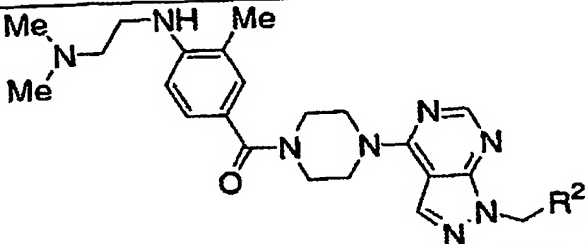
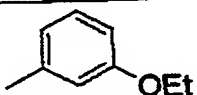
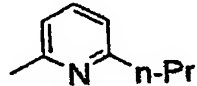
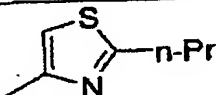
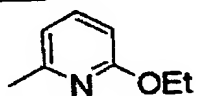
		
実施例番号	R <sup>1</sup>	物理恒数等
4 5 6		アモルファス固体 MS(APCI)518[M+H] <sup>+</sup>

Et : エチル基

【0 2 1 4】

【表 84】

第 18 表 (その 4)

		
実施例番号	R <sup>2</sup>	物理恒数等
457**		アモルファス固体 MS(APCI)543[M+H] <sup>+</sup>
458**		アモルファス固体 MS(APCI)542[M+H] <sup>+</sup>
459**		アモルファス固体 MS(APCI)548[M+H] <sup>+</sup>
460**		アモルファス固体 MS(APCI)544[M+H] <sup>+</sup>

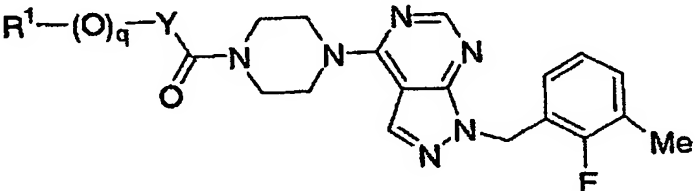
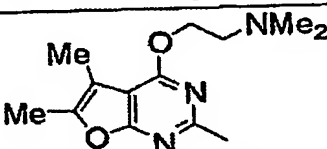
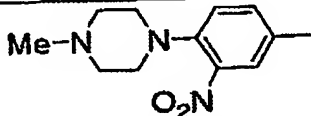
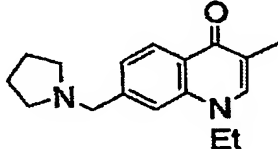
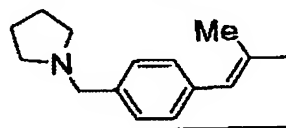
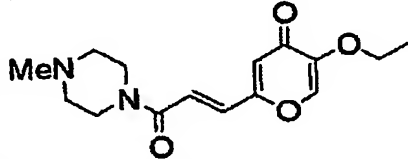
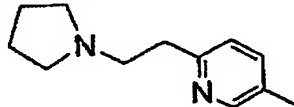
\*\* : 2 塩酸塩

Me : メチル基、Et : エチル基、n-Pr : n-プロピル基

【0215】

【表 85】

第 18 表 (その 5)

		
実施例番号	R¹-(O)q-Y-	物理恒数等
461*		アモルファス固体 MS(APCI)588[M+H]⁺
462*		アモルファス固体 MS(APCI)574[M+H]⁺
463*		アモルファス固体 MS(APCI)609[M+H]⁺
464*		アモルファス固体 MS(APCI)554[M+H]⁺
465*		アモルファス固体 MS(APCI)631[M+H]⁺
466*		アモルファス固体 MS(APCI)529[M+H]⁺

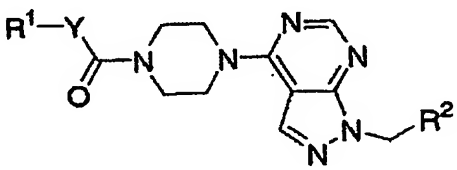
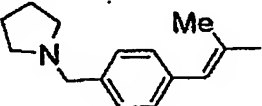
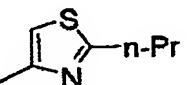
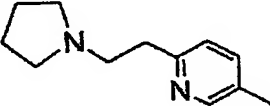
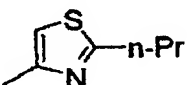
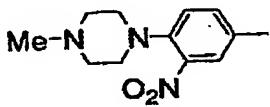
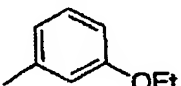
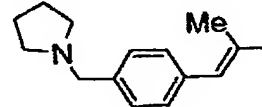
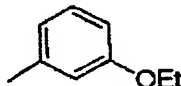
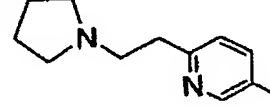
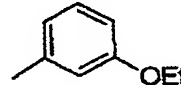
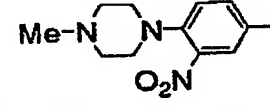
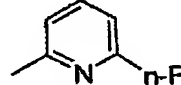
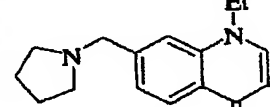
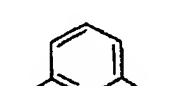
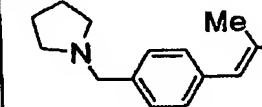
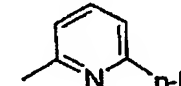
\*: 塩酸塩

Me: メチル基、Et: エチル基

【0216】

【表 86】

第 18 表 (その 6)

			
実施例番号	R <sup>1</sup> -Y-	R <sup>2</sup>	物理恒数等
467*			アモルファス固体 MS(APCI)571[M+H] <sup>+</sup>
468*			アモルファス固体 MS(APCI)546[M+H] <sup>+</sup>
469*			アモルファス固体 MS(APCI)586[M+H] <sup>+</sup>
470*			アモルファス固体 MS(APCI)566[M+H] <sup>+</sup>
471*			アモルファス固体 MS(APCI)541[M+H] <sup>+</sup>
472*			アモルファス固体 MS(APCI)585[M+H] <sup>+</sup>
473*			アモルファス固体 MS(APCI)620[M+H] <sup>+</sup>
474*			アモルファス固体 MS(APCI)565[M+H] <sup>+</sup>

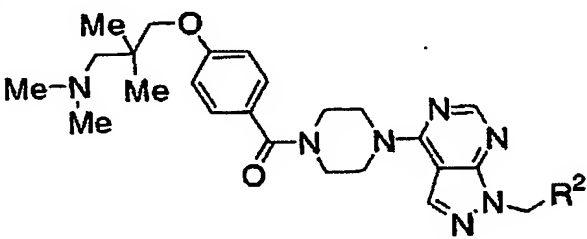
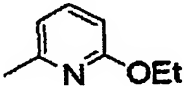
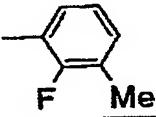
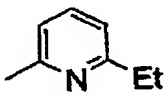
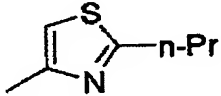
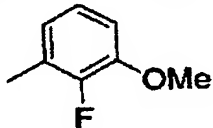
\*: 塩酸塩

Me: メチル基、Et: エチル基、n-Pr: n-プロピル基  
【0217】



【表 88】

第 18 表 (その 8)

		
実施例番号	R <sup>2</sup>	物理恒数等
478		アモルファス固体 MS(APCI)573[M+H] <sup>+</sup>
479*		アモルファス固体 MS(APCI)560[M+H] <sup>+</sup>
480		アモルファス固体 MS(APCI)557[M+H] <sup>+</sup>
481		アモルファス固体 MS(APCI)577[M+H] <sup>+</sup>
482*		アモルファス固体 MS(APCI)576[M+H] <sup>+</sup>

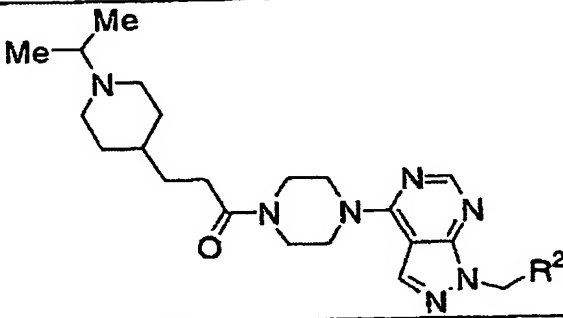
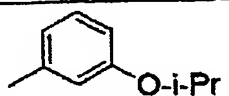
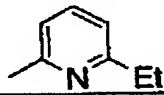
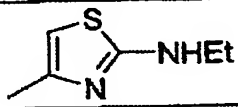
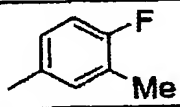
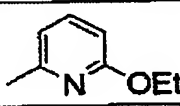
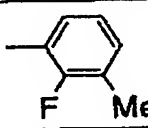
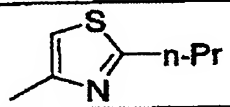
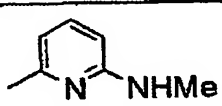
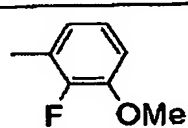
\*: 塩酸塩

Me: メチル基、n-Pr: n-プロピル基

【0219】

【表 89】

第 18 表 (その 9)

		
実施例番号	R <sup>2</sup>	物理恒数等
483		アモルファス固体 MS(APCI)534[M+H] <sup>+</sup>
484*		アモルファス固体 MS(APCI)505[M+H] <sup>+</sup>
485		アモルファス固体 MS(APCI)526[M+H] <sup>+</sup>
486*		アモルファス固体 MS(APCI)508[M+H] <sup>+</sup>
487		アモルファス固体 MS(APCI)521[M+H] <sup>+</sup>
488		アモルファス固体 MS(APCI)508[M+H] <sup>+</sup>
489*		アモルファス固体 MS(APCI)525[M+H] <sup>+</sup>
490*		アモルファス固体 MS(APCI)506[M+H] <sup>+</sup>
491		アモルファス固体 MS(APCI)524[M+H] <sup>+</sup>

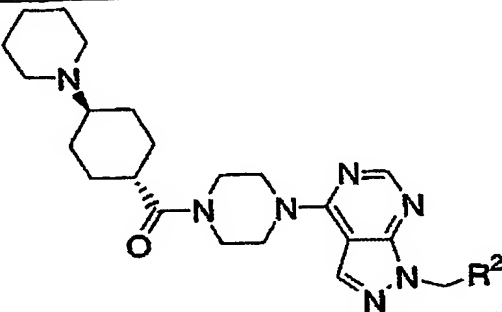
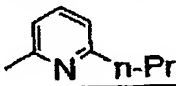
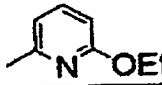
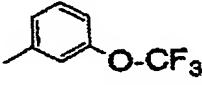
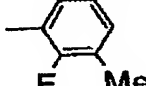
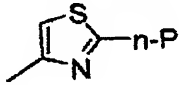
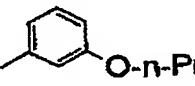
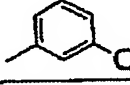
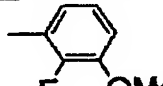
\*: 塩酸塩

Me: メチル基、Et: エチル基、n-Pr: n-プロピル基、  
i-Pr: イソプロピル基

【0220】

【表 90】

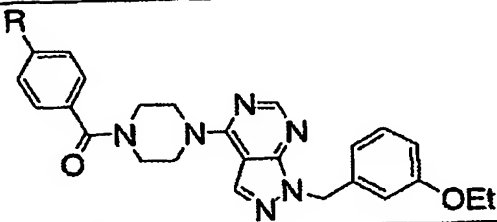

第 18 表 (その 10)

		
実施例番号	R <sup>2</sup>	物理恒数等
492		アモルファス固体 MS(ESI)531[M+H] <sup>+</sup>
493		アモルファス固体 MS(ESI)533[M+H] <sup>+</sup>
494		アモルファス固体 MS(ESI)572[M+H] <sup>+</sup>
495		アモルファス固体 MS(ESI)520[M+H] <sup>+</sup>
496		アモルファス固体 MS(ESI)537[M+H] <sup>+</sup>
497		アモルファス固体 MS(ESI)546[M+H] <sup>+</sup>
498		アモルファス固体 MS(ESI)522/524[M+H] <sup>+</sup>
499		アモルファス固体 MS(ESI)536[M+H] <sup>+</sup>

Me: メチル基、Et: エチル基、n-Pr: n-プロピル基  
【0221】

【表 91】

第 18 表 (その 11)

		
実施例番号	R	物理恒数等
500		アモルファス固体 MS(APCI)546[M+H] <sup>+</sup>

\*\* : 2 塩酸塩

Me : メチル基、Et : エチル基

【0222】

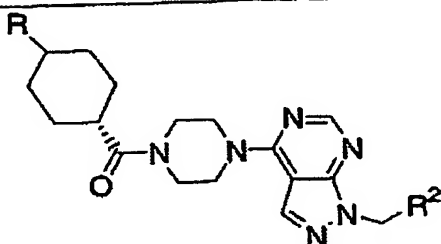
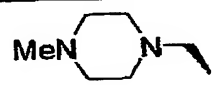
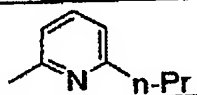
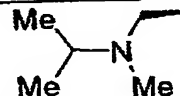
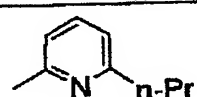

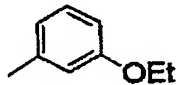

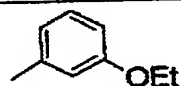
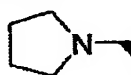
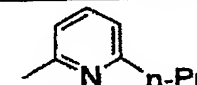
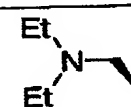
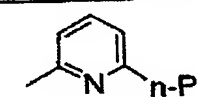
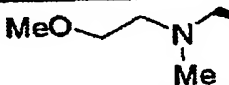
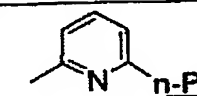
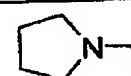
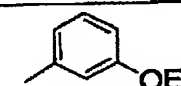
実施例 501 ~ 567

対応原料化合物を実施例 1 と同様に処理することにより、下記第 19 表記載の化合物を得る。

【0223】

【表 92】

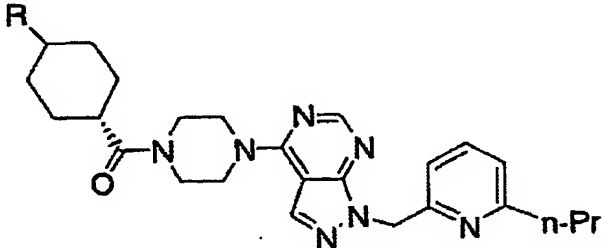
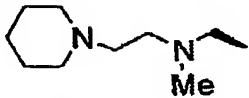
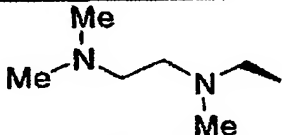
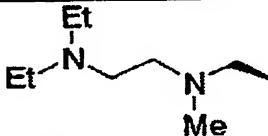
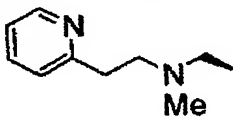

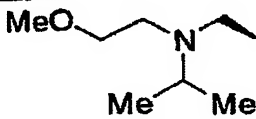
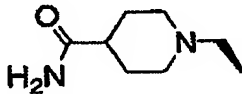
第 19 表 (その 1)

			
実施例番号	R	R <sup>2</sup>	物理恒数等
501			アモルファス固体 MS(ESI)560[M+H] <sup>+</sup>
502			アモルファス固体 MS(ESI)533[M+H] <sup>+</sup>
503			アモルファス固体 MS(ESI)561[M+H] <sup>+</sup>
504			アモルファス固体 MS(ESI)575[M+H] <sup>+</sup>
505			アモルファス固体 MS(ESI)531[M+H] <sup>+</sup>
506			アモルファス固体 MS(ESI)533[M+H] <sup>+</sup>
507			アモルファス固体 MS(ESI)549[M+H] <sup>+</sup>
508			アモルファス固体 MS(ESI)532[M+H] <sup>+</sup>

Me: メチル基、Et: エチル基、n-Pr: n-プロピル基  
【0224】

【表 93】

第 19 表 (その 2)

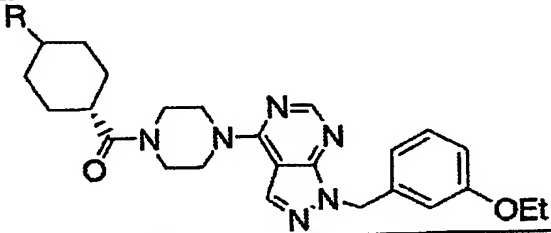

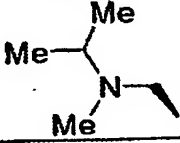
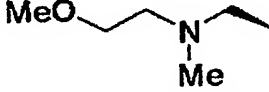
		
実施例番号	R	物理恒数等
509		アモルファス固体 MS(ESI)602[M+H] <sup>+</sup>
510		アモルファス固体 MS(ESI)562[M+H] <sup>+</sup>
511		アモルファス固体 MS(ESI)590[M+H] <sup>+</sup>
512		アモルファス固体 MS(ESI)596[M+H] <sup>+</sup>
513		アモルファス固体 MS(ESI)574[M+H] <sup>+</sup>
514		アモルファス固体 MS(ESI)577[M+H] <sup>+</sup>
515		アモルファス固体 MS(ESI)588[M+H] <sup>+</sup>

Me: メチル基、Et: エチル基、n-Pr: n-プロピル基

【0225】

【表 94】

第 19 表 (その 3)

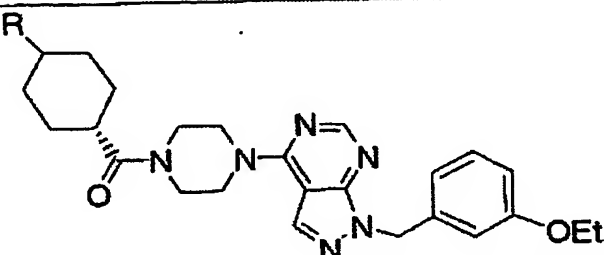
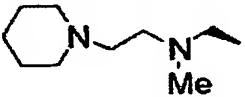
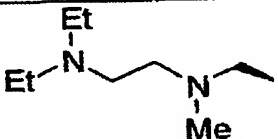
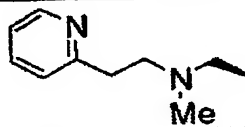
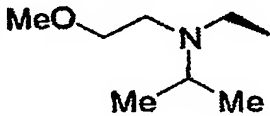
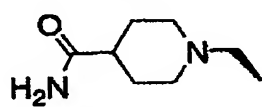
		
実施例番号	R	物理恒数等
516		アモルファス固体 MS(ESI)534[M+H] <sup>+</sup>
517		アモルファス固体 MS(ESI)534[M+H] <sup>+</sup>
518		アモルファス固体 MS(ESI)550[M+H] <sup>+</sup>

Me : メチル基、Et : エチル基

【0226】

【表 95】

第 19 表 (その 4)

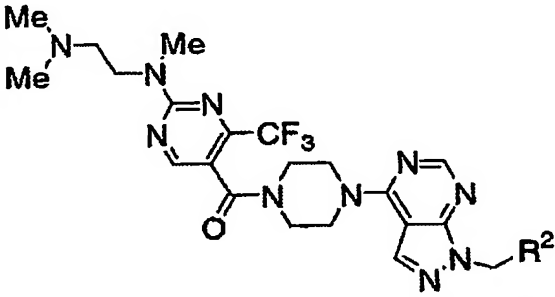
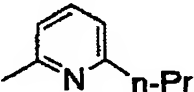
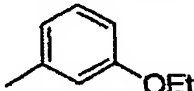
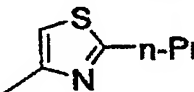
		
実施例番号	R	物理恒数等
519		アモルファス固体 MS(ESI)603[M+H] <sup>+</sup>
520		アモルファス固体 MS(ESI)591[M+H] <sup>+</sup>
521		アモルファス固体 MS(ESI)597[M+H] <sup>+</sup>
522		アモルファス固体 MS(ESI)578[M+H] <sup>+</sup>
523		アモルファス固体 MS(ESI)589[M+H] <sup>+</sup>

Me: メチル基、Et: エチル基

【0227】

【表 96】

第 19 表 (その 5)

		
実施例番号	R <sup>2</sup>	物理恒数等
524*		アモルファス固体 MS(APCI)612[M+H] <sup>+</sup>
525*		アモルファス固体 MS(APCI)613[M+H] <sup>+</sup>
526*		アモルファス固体 MS(APCI)618[M+H] <sup>+</sup>

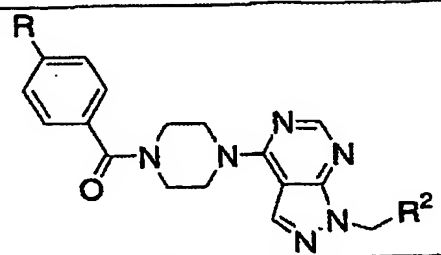
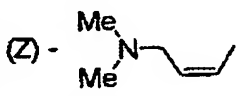
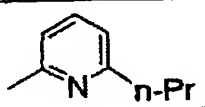
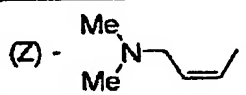
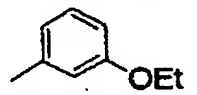
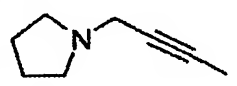
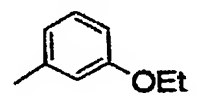

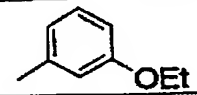
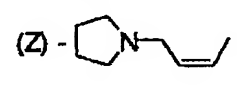
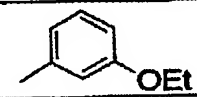
\*: 塩酸塩

Me: メチル基、Et: エチル基、n-Pr: n-プロピル基

【0228】

【表 97】

第 19 表 (その 6)

			
実施例番号	R	R <sup>2</sup>	物理恒数等
527*			アモルファス固体 MS(APCI)525[M+H] <sup>+</sup>
528*			アモルファス固体 MS(APCI)526[M+H] <sup>+</sup>
529*			アモルファス固体 MS(APCI)550[M+H] <sup>+</sup>
530*			アモルファス固体 MS(APCI)554[M+H] <sup>+</sup>
531*			アモルファス固体 MS(APCI)552[M+H] <sup>+</sup>

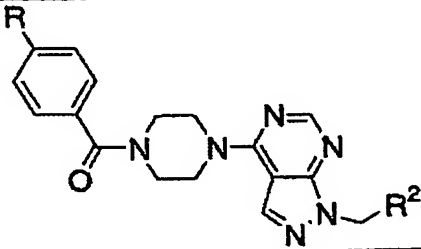
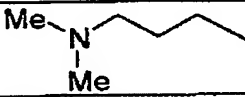
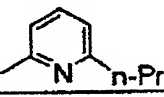

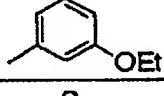

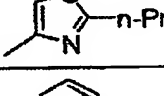

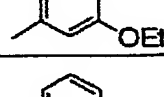
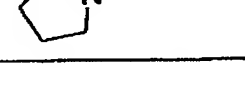
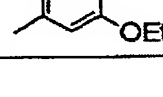
\*: 塩酸塩

Me: メチル基、Et: エチル基、n-Pr: n-プロピル基

【0229】

【表 98】

第 19 表 (その 7)

			
実施例番号	R	R <sup>2</sup>	物理恒数等
532*			アモルファス固体 MS(APCI)527[M+H] <sup>+</sup>
533*			アモルファス固体 MS(APCI)528[M+H] <sup>+</sup>
534*			アモルファス固体 MS(APCI)533[M+H] <sup>+</sup>
535*			アモルファス固体 MS(APCI)556[M+H] <sup>+</sup>
536*			アモルファス固体 MS(APCI)554[M+H] <sup>+</sup>

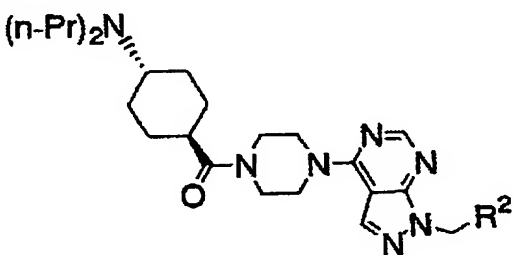
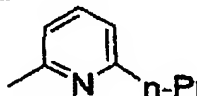
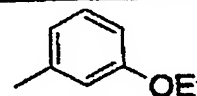
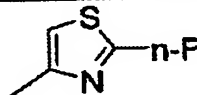
\*: 塩酸塩

Me: メチル基、Et: エチル基、n-Pr: n-プロピル基

【0230】

【表 99】

第 19 表 (その 8)

		
実施例番号	R <sup>2</sup>	物理恒数等
537		アモルファス固体 MS(ESI)547[M+H] <sup>+</sup>
538*		アモルファス固体 MS(ESI)548[M+H] <sup>+</sup>
539		アモルファス固体 MS(ESI)553[M+H] <sup>+</sup>

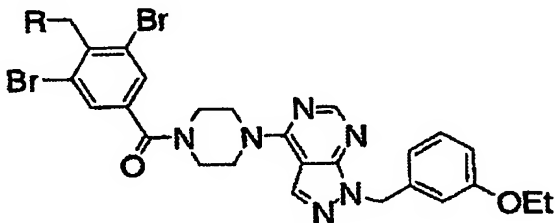
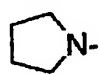
\*: 塩酸塩

Et: エチル基、n-Pr: n-プロピル基

【0231】

【表100】

第 19 表 (その 9)

		
実施例番号	R	物理恒数等
540*	Me <sub>2</sub> N-	アモルファス固体 MS(APCI)656/658[M+H] <sup>+</sup>
541*	Et <sub>2</sub> N-	アモルファス固体 MS(APCI)684/686[M+H] <sup>+</sup>
542*		アモルファス固体 MS(APCI)682/684[M+H] <sup>+</sup>

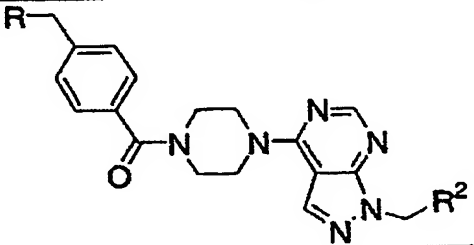
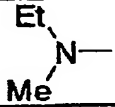
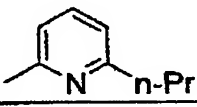

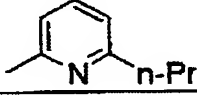
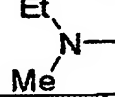
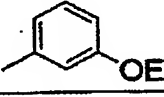
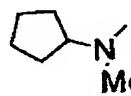
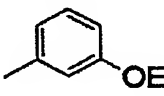
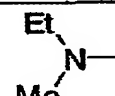
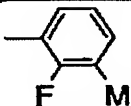
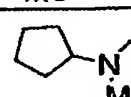
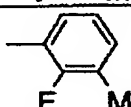
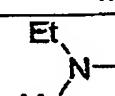
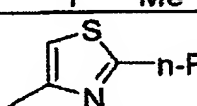
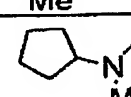
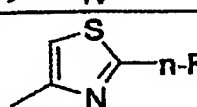
\*: 塩酸塩

Me: メチル基、Et: エチル基

【0232】

【表 101】

第 19 表 (その 10)

			
実施例番号	R	R <sup>2</sup>	物理恒数等
543**			アモルファス固体 MS(APCI)513[M+H] <sup>+</sup>
544**			アモルファス固体 MS(APCI)553[M+H] <sup>+</sup>
545**			アモルファス固体 MS(APCI)514[M+H] <sup>+</sup>
546**			アモルファス固体 MS(APCI)554[M+H] <sup>+</sup>
547**			アモルファス固体 MS(APCI)502[M+H] <sup>+</sup>
548**			アモルファス固体 MS(APCI)542[M+H] <sup>+</sup>
549**			アモルファス固体 MS(APCI)519[M+H] <sup>+</sup>
550**			アモルファス固体 MS(APCI)559[M+H] <sup>+</sup>

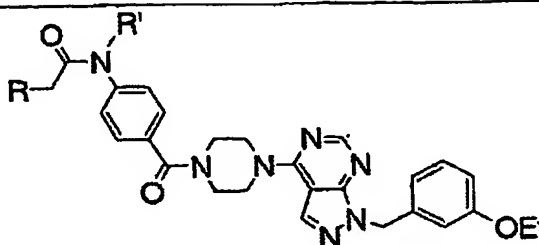
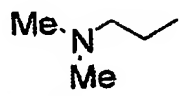
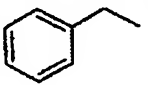
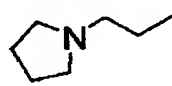
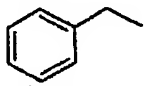
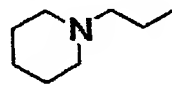
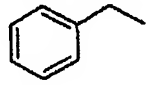

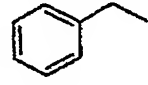
\*\* : 2 塩酸塩

Me : メチル基、Et : エチル基、n-Pr : n-プロピル基

【0233】

【表 102】

第 19 表 (その 11)

			
実施例番号	R	R'	物理恒数等
551**	Et <sub>2</sub> N-	Me	アモルファス固体 MS(APCI)585[M+H] <sup>+</sup>
552**			アモルファス固体 MS(APCI)661[M+H] <sup>+</sup>
553**			アモルファス固体 MS(APCI)687[M+H] <sup>+</sup>
554**			アモルファス固体 MS(APCI)701[M+H] <sup>+</sup>
555**			アモルファス固体 MS(APCI)689[M+H] <sup>+</sup>

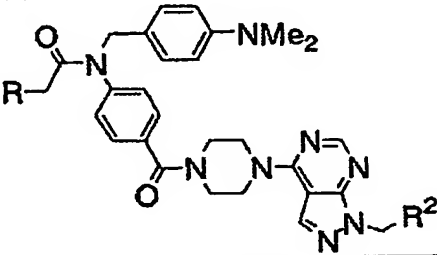

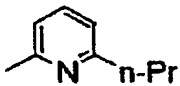

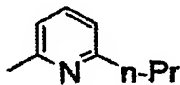
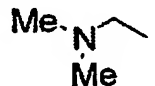
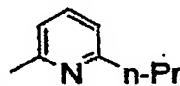
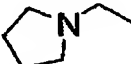
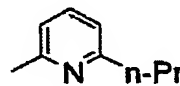

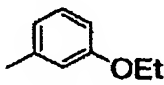

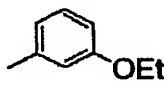
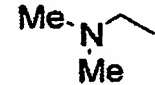
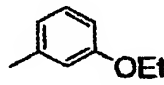

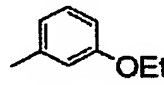
\*\* : 2 塩酸塩

Me : メチル基、Et : エチル基

【0234】

【表103】

第19表 (その12)

			
実施例番号	R	R <sup>2</sup>	物理恒数等
556*			アモルファス固体 MS(APCI)701[M+H] <sup>+</sup>
557*			アモルファス固体 MS(APCI)717[M+H] <sup>+</sup>
558*			アモルファス固体 MS(APCI)689[M+H] <sup>+</sup>
559*			アモルファス固体 MS(APCI)715[M+H] <sup>+</sup>
560*			アモルファス固体 MS(APCI)702[M+H] <sup>+</sup>
561*			アモルファス固体 MS(APCI)718[M+H] <sup>+</sup>
562*			アモルファス固体 MS(APCI)690[M+H] <sup>+</sup>
563*			アモルファス固体 MS(APCI)716[M+H] <sup>+</sup>

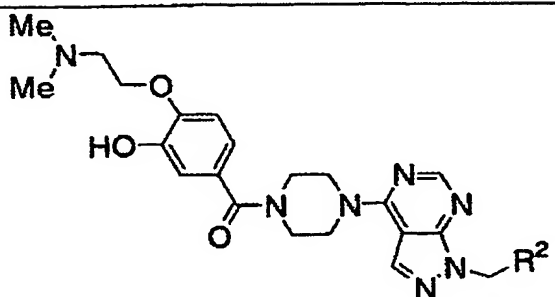
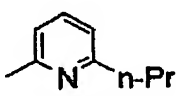
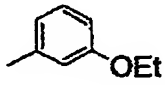
\*: 塩酸塩

Me: メチル基、Et: エチル基、n-Pr: n-プロピル基

【0235】

【表 104】

第 19 表 (その 13)

		
実施例番号	R <sup>2</sup>	物理恒数等
564*		アモルファス固体 MS(APCI)545[M+H] <sup>+</sup>
565*		アモルファス固体 MS(APCI)546[M+H] <sup>+</sup>

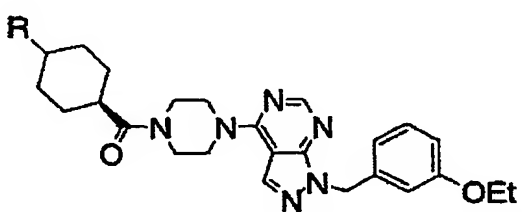
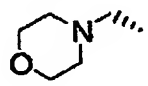
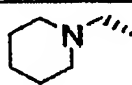
\*: 塩酸塩

Me: メチル基、Et: エチル基、n-Pr: n-プロピル基

【0236】

【表 105】

第 19 表 (その 14)

		
実施例番号	R	物理恒数等
566		アモルファス固体 MS(ESI)548[M+H] <sup>+</sup>
567		アモルファス固体 MS(ESI)546[M+H] <sup>+</sup>

Et: エチル基

【0237】

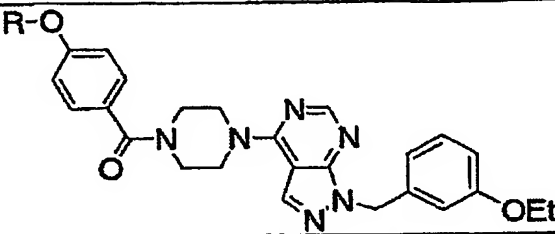

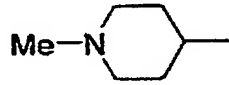
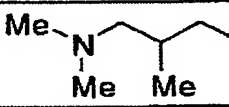
実施例 568~577

対応原料化合物を実施例 381 と同様に処理することにより、下記第 20 表記載の化合物を得る。

【0238】

【表106】

第20表 (その1)

		
実施例番号	R	物理恒数等
568*		アモルファス固体 MS(APCI)600[M+H] <sup>+</sup>
569*		アモルファス固体 MS(APCI)556[M+H] <sup>+</sup>
570*		アモルファス固体 MS(APCI)558[M+H] <sup>+</sup>

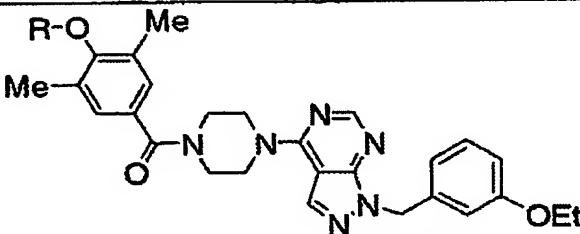
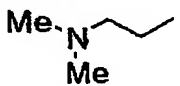

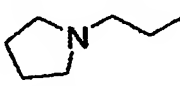
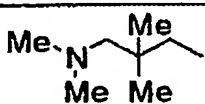
\*: 塩酸塩

Me: メチル基、Et: エチル基

【0239】

【表107】

第20表 (その2)

		
実施例番号	R	物理恒数等
571*		アモルファス固体 MS(APCI)558[M+H] <sup>+</sup>
572*		アモルファス固体 MS(APCI)572[M+H] <sup>+</sup>
573*		アモルファス固体 MS(APCI)584[M+H] <sup>+</sup>
574*		アモルファス固体 MS(APCI)600[M+H] <sup>+</sup>

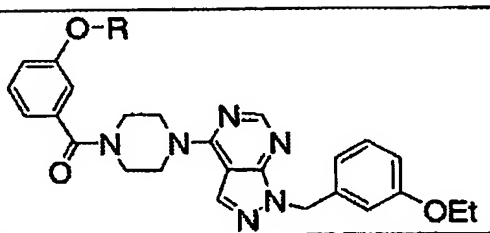


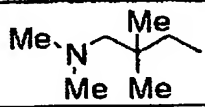
\*: 塩酸塩

Me: メチル基、Et: エチル基

【0240】

【表108】

第20表 (その3)

		
実施例番号	R	物理恒数等
575*		アモルファス固体 MS(APCI)544[M+H] <sup>+</sup>
576*		アモルファス固体 MS(APCI)556[M+H] <sup>+</sup>
577*		アモルファス固体 MS(APCI)572[M+H] <sup>+</sup>

\*: 塩酸塩

Me: メチル基、Et: エチル基

【0241】

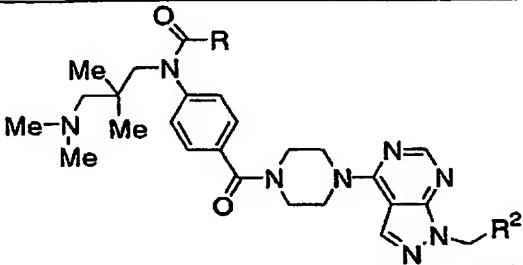
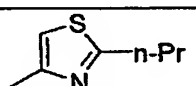
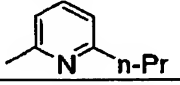
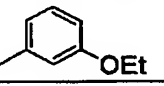
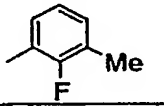

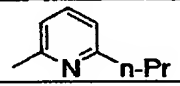

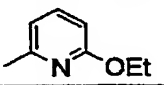

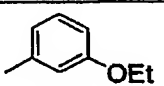

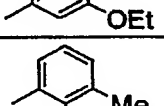

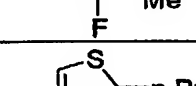
実施例 578 ~ 616

対応原料化合物を実施例 366 と同様に処理することにより、下記第 21 表記載の化合物を得る。

【0242】

【表 109】

第 21 表 (その 1)

			
実施例番号	R	R <sup>2</sup>	物理恒数等
578	Me		アモルファス固体 MS(APCI)618[M+H] <sup>+</sup>
579	Me		アモルファス固体 MS(APCI)612[M+H] <sup>+</sup>
580*	Me		アモルファス固体 MS(APCI)613[M+H] <sup>+</sup>
581*	Me		アモルファス固体 MS(APCI)601[M+H] <sup>+</sup>
582*			アモルファス固体 MS(APCI)638[M+H] <sup>+</sup>
583*			アモルファス固体 MS(APCI)640[M+H] <sup>+</sup>
584*			アモルファス固体 MS(APCI)639[M+H] <sup>+</sup>
585*			アモルファス固体 MS(APCI)627[M+H] <sup>+</sup>
586*			アモルファス固体 MS(APCI)644[M+H] <sup>+</sup>

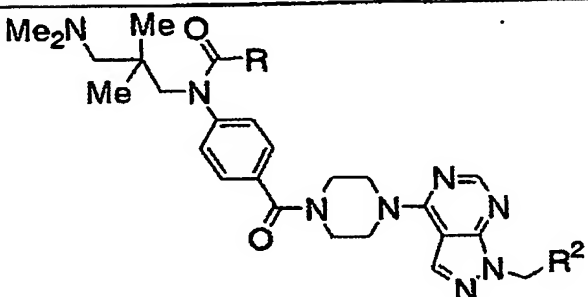

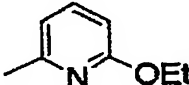

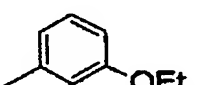
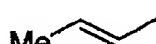
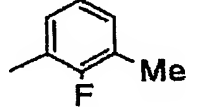
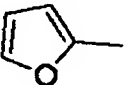
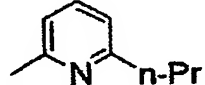
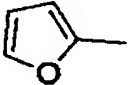
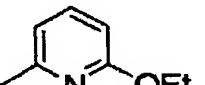
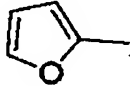
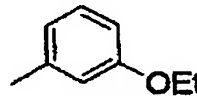
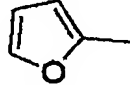
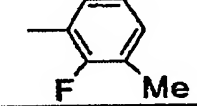
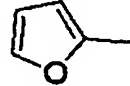
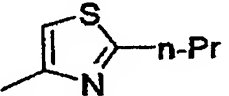
\*: 塩酸塩

Me: メチル基、Et: エチル基、n-Pr: n-プロピル基

【0243】

【表 110】

第 21 表 (その 2)

			
実施例番号	R	R²	物理恒数等
587*	(E)-Me 		アモルファス固体 MS(APCI)640[M+H]⁺
588*	(E)-Me 		アモルファス固体 MS(APCI)639[M+H]⁺
589*	(E)-Me 		アモルファス固体 MS(APCI)627[M+H]⁺
590			アモルファス固体 MS(APCI)664[M+H]⁺
591*			アモルファス固体 MS(APCI)666[M+H]⁺
592			アモルファス固体 MS(APCI)665[M+H]⁺
593			アモルファス固体 MS(APCI)653[M+H]⁺
594*			アモルファス固体 MS(APCI)670[M+H]⁺

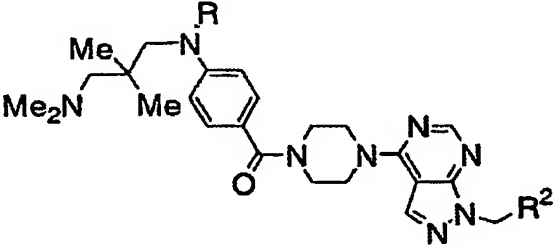
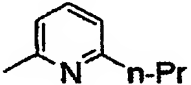
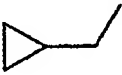
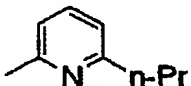
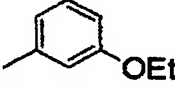
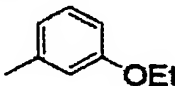
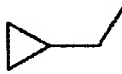
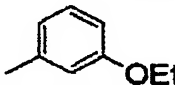
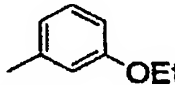
\*: 塩酸塩

Me: メチル基、Et: エチル基、n-Pr: n-プロピル基

【0244】

【表 111】

第 21 表 (その 3)

			
実施例番号	R	R <sup>2</sup>	物理恒数等
595*	Et		アモルファス固体 MS(APCI)598[M+H] <sup>+</sup>
596*			アモルファス固体 MS(APCI)624[M+H] <sup>+</sup>
597*	n-Pr		アモルファス固体 MS(APCI)613[M+H] <sup>+</sup>
598*	Et		アモルファス固体 MS(APCI)599[M+H] <sup>+</sup>
599*			アモルファス固体 MS(APCI)625[M+H] <sup>+</sup>
600*	i-Bu		アモルファス固体 MS(APCI)627[M+H] <sup>+</sup>

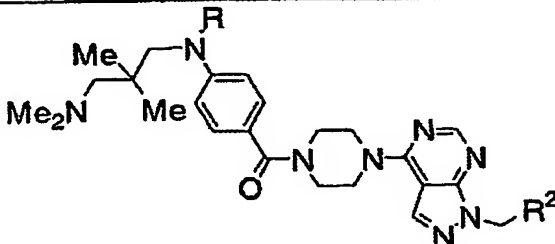
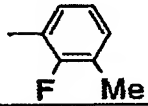
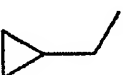
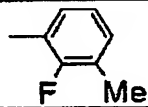
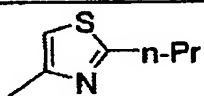
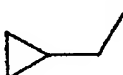
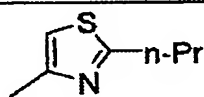
\*: 塩酸塩

Me: メチル基、Et: エチル基、n-Pr: n-プロピル基  
i-Bu: イソブチル基

【0245】

【表 112】

第 21 表 (その 4)

			
実施例番号	R	R <sup>2</sup>	物理恒数等
601*	Et		アモルファス固体 MS(APCI)587[M+H] <sup>+</sup>
602*			アモルファス固体 MS(APCI)613[M+H] <sup>+</sup>
603*	Et		アモルファス固体 MS(APCI)604[M+H] <sup>+</sup>
604*			アモルファス固体 MS(APCI)630[M+H] <sup>+</sup>

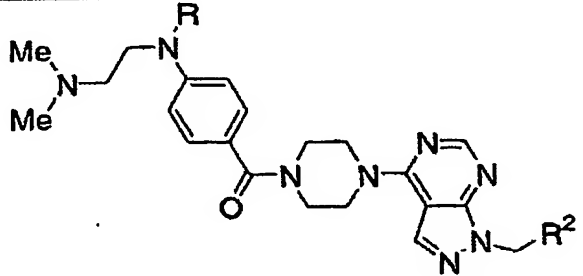
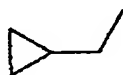
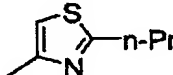
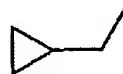
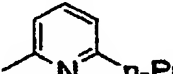
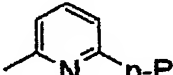
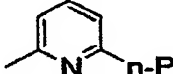
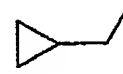
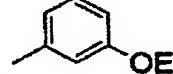
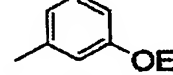
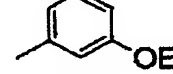
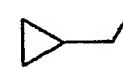
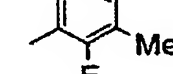
\*: 塩酸塩

Me: メチル基、Et: エチル基、n-Pr: n-プロピル基

【0246】

【表 113】

第 21 表 (その 5)

			
実施例番号	R	R <sup>2</sup>	物理恒数等
605*			アモルファス固体 MS(APCI)588[M+H] <sup>+</sup>
606*			アモルファス固体 MS(APCI)582[M+H] <sup>+</sup>
607*	Et		アモルファス固体 MS(APCI)556[M+H] <sup>+</sup>
608*	Me		アモルファス固体 MS(APCI)542[M+H] <sup>+</sup>
609*			アモルファス固体 MS(APCI)583[M+H] <sup>+</sup>
610*	Et		アモルファス固体 MS(APCI)557[M+H] <sup>+</sup>
611*	Me		アモルファス固体 MS(APCI)543[M+H] <sup>+</sup>
612*			アモルファス固体 MS(APCI)571[M+H] <sup>+</sup>

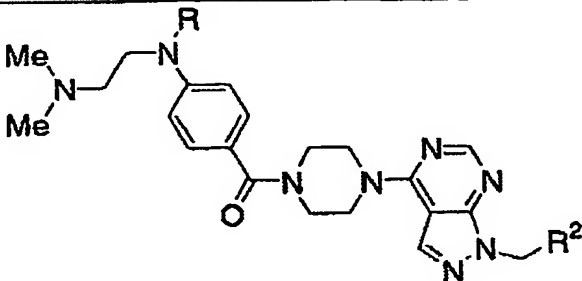
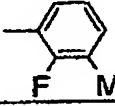
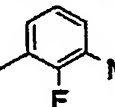
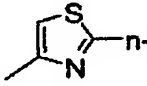
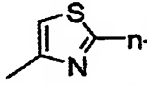
\*: 塩酸塩

Me: メチル基、Et: エチル基、n-Pr: n-プロピル基

【0247】

【表 114】

第 21 表 (その 6)

			
実施例番号	R	R <sup>2</sup>	物理恒数等
613*	Et		アモルファス固体 MS(APCI)545[M+H] <sup>+</sup>
614*	Me		アモルファス固体 MS(APCI)531[M+H] <sup>+</sup>
615*	Et		アモルファス固体 MS(APCI)562[M+H] <sup>+</sup>
616*	Me		アモルファス固体 MS(APCI)548[M+H] <sup>+</sup>

\*: 塩酸塩

Me: メチル基、Et: エチル基、n-Pr: n-プロピル基

【0248】

実施例 617

(1) トランス-4-[N-メチル-N-(tert-ブトキシカルボニル)アミノメチル]シクロヘキサンカルボン酸(参考例239で得られる化合物)を実施例3と同様に処理することにより、1-(3-エトキシベンジル)-4-[4-[トランス-4-[N-メチル-N-(tert-ブトキシカルボニル)アミノメチル]シクロヘキシル]カルボニル]ピペラジン-1-イル]-1H-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジンをアモルファス粉末として得る。

MS (APCI) m/z; 592 [M+H]<sup>+</sup>。

(2) 上記(1)で得られる化合物を実施例404(2)と同様に処理することにより、1-(3-エトキシベンジル)-4-[4-[トランス-4-(メチルアミノメチル)シクロヘキシル]カルボニル]ピペラジン-1-イル]-1H-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン・2塩酸塩をアモルファス粉末として得る。

MS (APCI) m/z; 492 [M+H]<sup>+</sup>。

【0249】

実施例 618

(1) 4-[2-(ジメチルアミノ)エチル]アミノ]-3-メチル安息香酸・2塩酸塩(参考例251で得られる化合物)を実施例3と同様に処理することにより1-(3-エトキシベンジル)-4-[4-[3-メチル-4-[2-(ジメチルアミノ)エチルアミノ]ベンゾイル]ピペラジン-1-イル]-1H-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジンをアモルファス固体として得る。

MS (APCI) m/z; 543 [M+H]<sup>+</sup>。

(2) 上記(1)で得られる化合物 50 mg の 1, 2-ジクロロエタン 1 mL 溶液に氷冷下アセトアルデヒド 10  $\mu$ L、酢酸 10  $\mu$ L、トリアセトキシ水素化ホウ素ナトリウム 29 mg を順次加え、室温にて終夜攪拌する。さらにアセトアルデヒド 10  $\mu$ L、酢酸 10  $\mu$ L、トリアセトキシ水素化ホウ素ナトリウム 29 mg を順次加え、室温にて終夜攪拌する。反応液に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加えてクロロホルムで抽出し、溶媒を留去する。得られる粗生成物を高速液体クロマトグラフィー (10 mM 炭酸アンモニウム/メタノール=80:20~5:95) で精製し、さらに実施例 4 (3) と同様に処理することにより、1-(3-エトキシベンジル)-4-[4-[3-メチル-4-[N-エチル-N-[2-(ジメチルアミノ)エチル]アミノ]ベンゾイル]ピペラジン-1-イル]-1H-ピラゾロ[3, 4-d]ピリミジン・2塩酸塩 (22 mg、収率 37%) をアモルファス固体として得る。

MS (APCI)  $m/z$ ; 571 [M+H]<sup>+</sup>。

【0250】

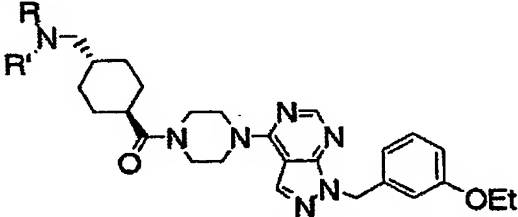
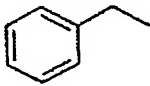
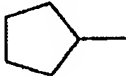
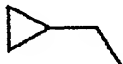
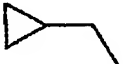
実施例 619~629

対応原料化合物を実施例 618 と同様に処理することにより、下記第 22 表記載の化合物を得る。

【0251】

【表 115】

第 22 表 (その 1)

			
実施例番号	R	R'	物理恒数等
619		H	アモルファス固体 MS(ESI)568[M+H] <sup>+</sup>
620	i-Pr	H	アモルファス固体 MS(ESI)520[M+H] <sup>+</sup>
621		H	アモルファス固体 MS(ESI)546[M+H] <sup>+</sup>
622			アモルファス固体 MS(ESI)586[M+H] <sup>+</sup>
623	i-Bu	H	アモルファス固体 MS(ESI)534[M+H] <sup>+</sup>
624*	Et	H	アモルファス固体 MS(APCI)506[M+H] <sup>+</sup>

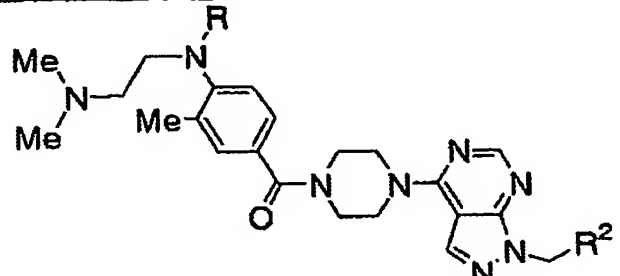
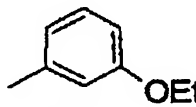
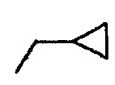
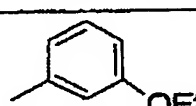
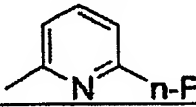
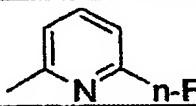
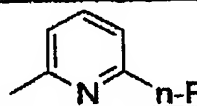
\*: 塩酸塩

Et: エチル基、i-Pr: イソプロピル基、i-Bu: イソブチル基

【0252】

【表 116】

第 22 表 (その 2)

			
実施例番号	R	R <sup>2</sup>	物理恒数等
625**	i-Bu		アモルファス固体 MS(APCI)599[M+H] <sup>+</sup>
626**			アモルファス固体 MS(APCI)597[M+H] <sup>+</sup>
627**	Me		アモルファス固体 MS(APCI)556[M+H] <sup>+</sup>
628**	Et		アモルファス固体 MS(APCI)570[M+H] <sup>+</sup>
629**	i-Bu		アモルファス固体 MS(APCI)598[M+H] <sup>+</sup>

\*\* : 2 塩酸塩

Me : メチル基、Et : エチル基、n-Pr : n-プロピル基、  
i-Bu : イソブチル基

【0253】

実施例 630

(1) 1-(3-エトキシベンジル)-4-ピペラジン-1-イル-1H-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン・2塩酸塩 60 mg を塩化メチレン 1.2 mL に溶かし、0℃にて N,N-ジイソプロピルエチルアミン 85 μL とクロロギ酸 p-ニトロフェニル 49 mg を加え、室温で 2 時間 30 分撹拌する。反応液をクロロホルム 1 mL で希釈後、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液 1.5 mL を加えて撹拌し、有機層を分離する。再度、クロロホルムで抽出し、分離した有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥後、ろ過し濃縮する。得られる残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (n-ヘキサン/酢酸エチル=9:1~0:10) にて精製し、1-(3-エトキシベンジル)-4-[4-[(4-ニトロフェノキシ)カルボニル]ピペラジン-1-イル]-1H-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン (72 mg, 収率 100%) をアモルファス固体として得る。

MS (APCI) m/z ; 504 (M+H)<sup>+</sup>。

(2) 上記 (1) で得られる化合物 25 mg を N,N-ジメチルホルムアミド 1.5 mL に溶かし、室温にて N,N-ジイソプロピルエチルアミン 51 μL と 4-(1-ピロリジン-1-イル)ピペラジン 65 mg を加え、70℃で 4 時間撹拌する。反応液を室温に戻し、反応液をクロロホルム 1 mL で希釈後、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液 1.5 mL を加えて

攪拌し、有機層を分離する。再度、クロロホルムで抽出し、分離した有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥後、ろ過し濃縮する。得られる残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（クロロホルム／メタノール＝10：0～85：15）にて精製し、1-（3-エトキシベンジル）-4-〔4-〔4-（1-ピロリジニル）ピペリジン-1-イル〕カルボニル〕ピペラジン-1-イル〕-1H-ピラゾロ〔3, 4-d〕ピリミジン（19mg, 収率73%）をアモルファス固体として得る。

MS (APCI)  $m/z$ ; 519 (M+H)<sup>+</sup>。

(3) 上記(2)で得られる化合物19mgを実施例4(3)と同様に処理することにより、1-（3-エトキシベンジル）-4-〔4-〔4-（1-ピロリジニル）ピペリジン-1-イル〕カルボニル〕ピペラジン-1-イル〕-1H-ピラゾロ〔3, 4-d〕ピリミジン・2塩酸塩をアモルファス粉末として得る。

MS (APCI)  $m/z$ ; 519 [M+H]<sup>+</sup>。

【0254】

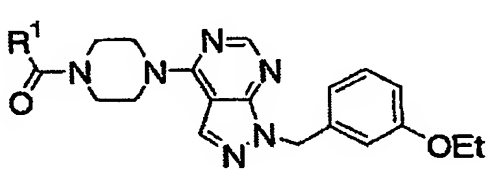
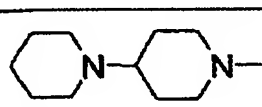
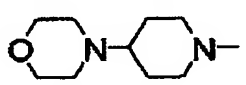
実施例631～632

対応原料化合物を実施例630と同様に処理することにより、下記第23表記載の化合物を得る。

【0255】

【表117】

第23表

		
実施例番号	R <sup>1</sup>	物理恒数等
631**		アモルファス固体 MS(APCI)533[M+H] <sup>+</sup>
632**		アモルファス固体 MS(APCI)535[M+H] <sup>+</sup>

\*\*：2塩酸塩

Et：エチル基

【0256】

実施例633

(1) 4-〔〔1-（tert-ブトキシカルボニルアミノメチル）シクロプロピル〕メトキシ〕安息香酸メチル（参考例235で得られる化合物）245mgを、実施例1と同様に処理する事により、1-（3-エトキシベンジル）-4-〔4-〔4-〔〔1-（tert-ブトキシカルボニルアミノメチル）シクロプロピル〕メトキシ〕ベンゾイル〕ピペラジン-1-イル〕-1H-ピラゾロ〔3, 4-d〕ピリミジン（380mg、収率98%）を無色液体として得る。

MS (APCI)  $m/z$ ; 642.5 [M+H]<sup>+</sup>。

(2) 前記(1)で得られる化合物100mgから実施例404(2)と同様に処理して得られる1-（3-エトキシベンジル）-4-〔4-〔4-〔〔1-（アミノメチル）シクロプロピル〕メトキシ〕ベンゾイル〕ピペラジン-1-イル〕-1H-ピラゾロ〔3, 4-d〕ピリミジン・2塩酸塩の粗生成物を、さらに実施例618(2)と同様に処理す

る事により、1-(3-エトキシベンジル)-4-[4-[4-[1-(ジメチルアミノ)メチル]シクロプロピル]メトキシ]ベンゾイル]ピペラジン-1-イル]-1H-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン・塩酸塩(33mg、収率34%)をアモルファス固体として得る。

MS (APCI)  $m/z$ ; 570  $[M+H]^+$ 。

【0257】

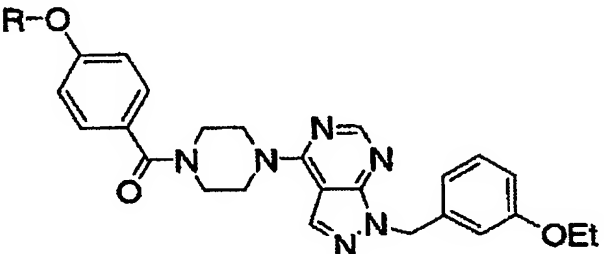
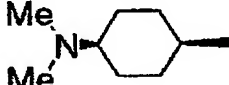
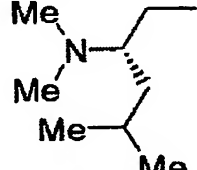
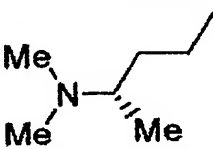
実施例 634~636

対応原料化合物を実施例 633と同様に処理することにより、下記第24表記載の化合物を得る。

【0258】

【表118】

第24表

		
実施例番号	R	物理恒数等
634*		アモルファス固体 MS(APCI)584 $[M+H]^+$
635*		アモルファス固体 MS(APCI)586 $[M+H]^+$
636*		アモルファス固体 MS(APCI)558 $[M+H]^+$

\*: 塩酸塩

Me: メチル基、Et: エチル基

【0259】

実施例 637

1-(3-エトキシベンジル)-4-[4-[3-メチル-4-[2-(ジメチルアミノ)エチル]アミノ]ベンゾイル]ピペラジン-1-イル]-1H-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン(実施例 618(1)で得られる化合物)を実施例 416と同様に処理することにより1-(3-エトキシベンジル)-4-[4-[3-メチル-4-[N-アセチル-N-[2-(ジメチルアミノ)エチル]アミノ]ベンゾイル]ピペラジン-1-イル]-1H-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン(26mg、42%)をアモルファス固体として得る。

MS (APCI)  $m/z$ ; 585  $[M+H]^+$ 。

【0260】

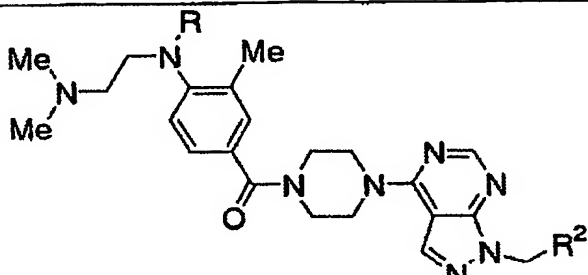
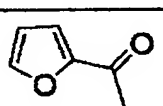
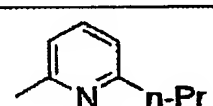
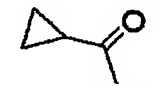
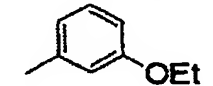

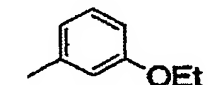
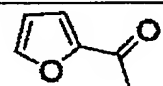
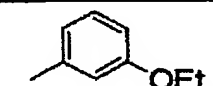
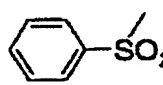
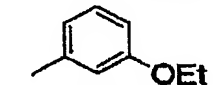
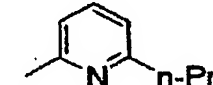

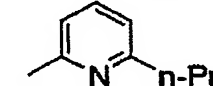
実施例 638~650

対応原料化合物を実施例 637 と同様に処理することにより、下記第 25 表記載の化合物を得る。

【0261】

【表 119】

第 25 表 (その 1)

			
実施例番号	R	R <sup>2</sup>	物理恒数等
638*			アモルファス固体 MS(APCI)636[M+H] <sup>+</sup>
639*			アモルファス固体 MS(APCI)611[M+H] <sup>+</sup>
640*			アモルファス固体 MS(APCI)611[M+H] <sup>+</sup>
641*			アモルファス固体 MS(APCI)637[M+H] <sup>+</sup>
642*			アモルファス固体 MS(APCI)683[M+H] <sup>+</sup>
643*	MeCO-		アモルファス固体 MS(APCI)584[M+H] <sup>+</sup>
644*			アモルファス固体 MS(APCI)610[M+H] <sup>+</sup>

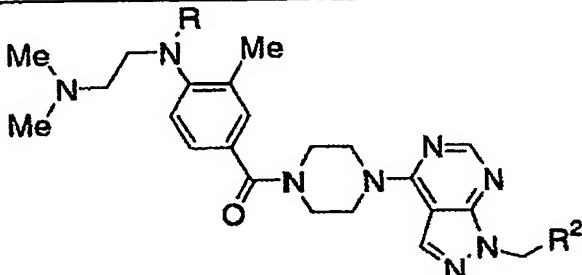
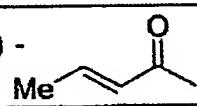
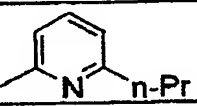
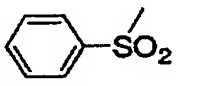
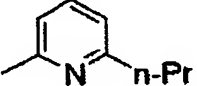
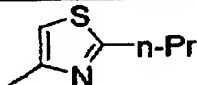
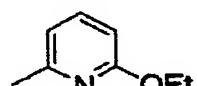
\*: 塩酸塩

Me: メチル基、Et: エチル基、n-Pr: n-プロピル基

【0262】

【表120】

第25表 (その2)

			
実施例番号	R	R <sup>2</sup>	物理恒数等
645*	(E)- 		アモルファス固体 MS(APCI)610[M+H] <sup>+</sup>
646*			アモルファス固体 MS(APCI)682[M+H] <sup>+</sup>
647*	MeCO-		アモルファス固体 MS(APCI)590[M+H] <sup>+</sup>
648*	MeCO-		アモルファス固体 MS(APCI)586[M+H] <sup>+</sup>

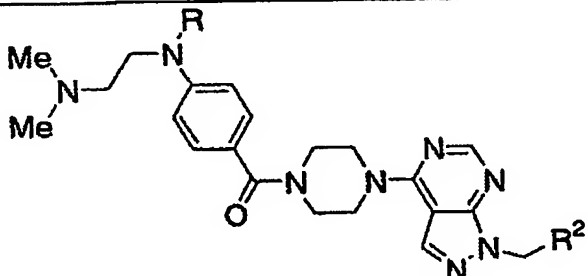
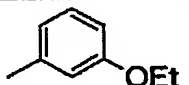
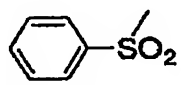
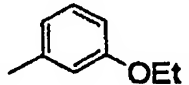
\*: 塩酸塩

Me: メチル基、Et: エチル基、n-Pr: n-プロピル基

【0263】

【表121】

第25表 (その3)

			
実施例番号	R	R <sup>2</sup>	物理恒数等
649*	CH <sub>3</sub> SO <sub>2</sub> -		アモルファス固体 MS(APCI)607[M+H] <sup>+</sup>
650*			アモルファス固体 MS(APCI)669[M+H] <sup>+</sup>

\*: 塩酸塩

Me: メチル基、Et: エチル基

## 【0264】

## 実施例 651

(1) トランス-4-(メトキシメトキシ)シクロヘキサンカルボン酸エチル(参考例 237 で得られる化合物) 2.0 g を、実施例 1 と同様に処理する事により、1-(3-エトキシベンジル)-4-[4-[トランス-4-(メトキシメトキシ)シクロヘキシル]カルボニル]ピペラジン-1-イル]-1H-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン(2.88 g、収率 78%)をアモルファス固体として得る。

MS (APCI)  $m/z$ ; 509 [M+H]<sup>+</sup>。

(2) 前記(1)で得られた化合物 2.8 g のエタノール 20 mL 懸濁液に、濃塩酸 2.0 mL、水 2.0 mL を加え、80℃で 1 時間攪拌する。反応液をエーテルで希釈し、析出する結晶を濾取する事により、1-(3-エトキシベンジル)-4-[4-[(トランス-4-ヒドロキシシクロヘキシル)カルボニル]ピペラジン-1-イル]-1H-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン塩酸塩(2.81 g、収率 99%)を無色結晶として得る。

MS (APCI)  $m/z$ ; 465 [M+H]<sup>+</sup>。

(3) 前記(2)で得られた化合物 50 mg のトルエン 0.5 mL 懸濁液に、2-(ジメチルアミノ)エチルクロリド塩酸塩 80 mg、60%油性水素化ナトリウム 50 mg を加え、100℃で 2 日攪拌する。反応液に水を加え、クロロホルムで抽出し、溶媒を減圧留去する。得られる粗生成物をフラッシュカラムクロマトグラフィー(酢酸エチル)で精製し、さらに実施例 4(3)と同様に処理する事により、1-(3-エトキシベンジル)-4-[4-[トランス-4-[2-(ジメチルアミノ)エトキシ]シクロヘキシル]カルボニル]ピペラジン-1-イル]-1H-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン塩酸塩(14 mg、収率 24%)をアモルファス固体として得る。

MS (APCI)  $m/z$ ; 536 [M+H]<sup>+</sup>。

## 【0265】

## 実施例 652

(1) 4-[(2S)-2-(tert-ブトキシカルボニルアミノ)-4-メチルペンチルオキシ]安息香酸メチル(参考例 285 で得られる化合物) 256 mg を、実施例 1 と同様に処理する事により、1-(3-エトキシベンジル)-4-[4-[4-[(2S)-2-(tert-ブトキシカルボニルアミノ)-4-メチルペンチルオキシ]ベンゾイル]ピペラジン-1-イル]-1H-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン(400 mg、収率 99%)を無色液体として得る。

MS (APCI)  $m/z$ ; 659 [M+H]<sup>+</sup>。

(2) 前記(1)で得られた化合物 50 mg のテトラヒドロフラン 3 mL 溶液に、氷冷下、60%油性水素化ナトリウム 10 mg を加えて 0.5 時間攪拌後、ヨードメタン 55 mg を滴下し、室温で 3 時間攪拌する。反応液に水を加えて酢酸エチルで抽出し、溶媒を減圧留去する。得られる粗生成物を NH シリカゲルフラッシュカラムクロマトグラフィー(ヘキサン/酢酸エチル=9:1~1:9)で精製することにより、1-(3-エトキシベンジル)-4-[4-[4-[(2S)-2-[N-メチル-N-(tert-ブトキシカルボニル)アミノ]-4-メチルペンチルオキシ]ベンゾイル]ピペラジン-1-イル]-1H-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン(35 mg、収率 67%)を無色油状物として得る。

MS (APCI)  $m/z$ ; 672 [M+H]<sup>+</sup>。

(3) 前記(2)で得られる化合物を、実施例 404(2)と同様に処理する事により、1-(3-エトキシベンジル)-4-[4-[4-[(2S)-2-(メチルアミノ)-4-メチルペンチルオキシ]ベンゾイル]ピペラジン-1-イル]-1H-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン(15 mg、収率 46%)をアモルファス固体として得る。

MS (APCI)  $m/z$ ; 572 [M+H]<sup>+</sup>。

## 【0266】

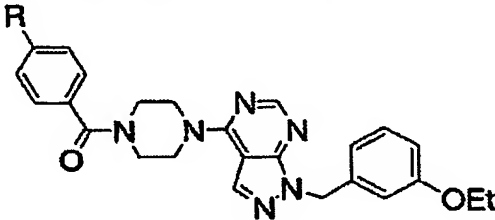
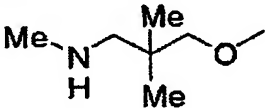
## 実施例 653

対応原料化合物を実施例 652 と同様に処理することにより、下記第 26 表記載の化合物を得る。

【0267】

【表 122】

第 26 表

		
実施例番号	R	物理恒数等
653**		アモルファス固体 MS(APCI)558[M+H] <sup>+</sup>

\*\* : 2 塩酸塩

Me : メチル基、Et : エチル基

【0268】

実施例 654

(1) アルゴン雰囲気下、塩化オキサリル 4.48 mL の塩化メチレン 50 mL 溶液に、 $-60^{\circ}\text{C}$  でジメチルスルホキシド 4.55 g の塩化メチレン 5 mL 溶液を 15 分間かけて滴下する。この溶液に、トランス-4-(ヒドロキシメチル)シクロヘキサンカルボン酸メチル (参考例 238 で得られる化合物) 5.9 g の塩化メチレン 30 mL 溶液を 30 分かけて滴下し、さらに同温で 1 時間攪拌する。 $-60^{\circ}\text{C}$  で反応液にトリエチルアミン 16.7 mL を滴下し、同温で 30 分攪拌後、 $0^{\circ}\text{C}$  に昇温してさらに 1 時間攪拌する。反応液をクロロホルムで希釈し、水、5% クエン酸水溶液、水、飽和食塩水で順次洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧濃縮することによって粗生成トランス-4-ホルミルシクロヘキサンカルボン酸メチル (5.32 g、収率 91%) を油状物として得る。

(2) 上記 (1) で得られる化合物 500 mg、3-ジメチルアミノプロピルアミン 600 mg の塩化メチレン 10 mL 混合液に、氷冷下、水素化トリアセトキシホウ素ナトリウム 983 mg、酢酸 353 mg を順次加え、室温で 5 日間攪拌する。反応液に注意深く飽和重曹水を加えて中和し、クロロホルムで 2 回抽出した後、減圧濃縮する。得られる組成物はシリカゲルカラムフラッシュクロマトグラフィー (クロロホルム/メタノール/アンモニア水=9:1:0.1) で精製することにより、トランス-4-[3-(ジメチルアミノ)プロピルアミノメチル]シクロヘキサンカルボン酸メチル (239 mg、収率 32%) を油状物として得る。

MS (APCI) m/z ; 257 [M+H]<sup>+</sup>。

(3) 上記 (2) で得られる化合物 92 mg のクロロホルム 0.5 mL 溶液に、氷冷下、塩化 2-フロイル 68  $\mu\text{L}$  のクロロホルム 0.5 mL 溶液、ピリジン 67  $\mu\text{L}$  を順次加え、室温で 1 日間攪拌する。反応液に飽和重曹水を加え、クロロホルムで 3 回抽出し、合した有機層を遠心濃縮機で減圧下濃縮する。得られる粗生成物を NH シリカゲルカラムフラッシュクロマトグラフィー (ヘキサン/酢酸エチル=9:1~1:1) で精製することにより、トランス-4-[ [N-(2-フロイル)-N-[3-(ジメチルアミノ)プロピル]アミノ]メチル]シクロヘキサンカルボン酸メチル (102 mg、収率 75%) を油状物として得る。

MS (APCI) m/z ; 373 [M+H]<sup>+</sup>。

(4) 上記(3)で得られる化合物を実施例1と同様に処理することにより、1-(3-エトキシベンジル)-4-[4-[ [トランス-4-[N-(2-フロイル)-N-[3-(ジメチルアミノ)プロピル]アミノメチル]シクロヘキシル]カルボニル]ピペラジン-1-イル]-1H-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン・塩酸塩をアモルファス粉末として得る。

MS (APCI)  $m/z$ ; 657  $[M+H]^+$ 。

【0269】

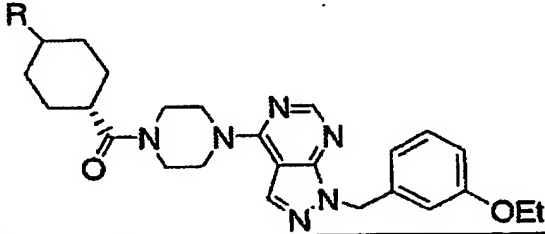
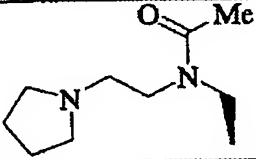
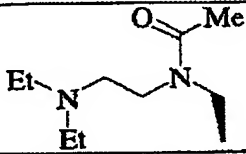
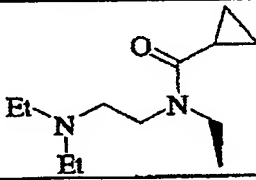
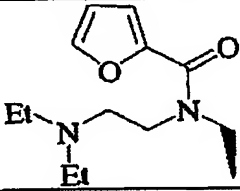
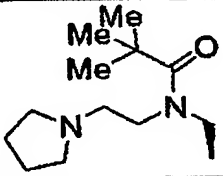
実施例655～670

対応原料化合物を実施例654と同様に処理することにより、下記第27表記載の化合物を得る。

【0270】

【表 123】

第 27 表 (その 1)

実施例番号	R	物理恒数等
655*		アモルファス固体 MS(APCI)655[M+H] <sup>+</sup>
656		アモルファス固体 MS(ESI)617[M+H] <sup>+</sup>
657		アモルファス固体 MS(ESI)619[M+H] <sup>+</sup>
658		アモルファス固体 MS(ESI)645[M+H] <sup>+</sup>
659		アモルファス固体 MS(ESI)671[M+H] <sup>+</sup>
660		アモルファス固体 MS(ESI)659[M+H] <sup>+</sup>

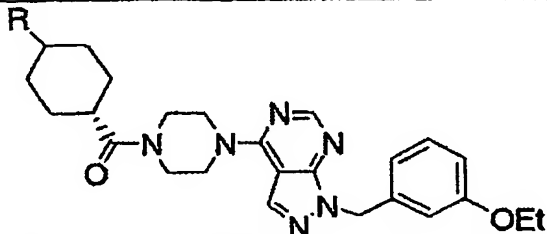
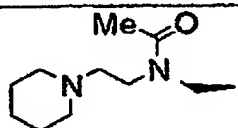
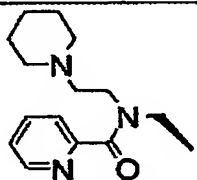
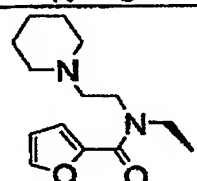
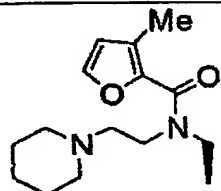
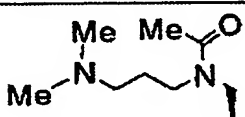
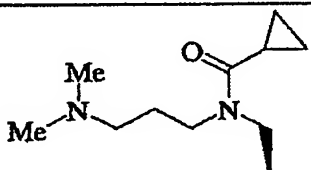
\*: 塩酸塩

Me: メチル基、Et: エチル基

【0271】

【表 124】

第 27 表 (その 2)

		
実施例番号	R	物理恒数等
661		アモルファス固体 MS(ESI)631[M+H] <sup>+</sup>
662*		アモルファス固体 MS(APCI)694[M+H] <sup>+</sup>
663*		アモルファス固体 MS(APCI)683[M+H] <sup>+</sup>
664*		アモルファス固体 MS(APCI)697[M+H] <sup>+</sup>
665		アモルファス固体 MS(ESI)605[M+H] <sup>+</sup>
666*		アモルファス固体 MS(APCI)631[M+H] <sup>+</sup>

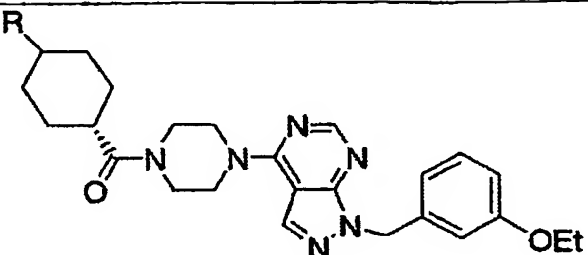
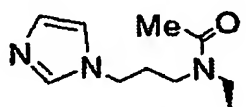
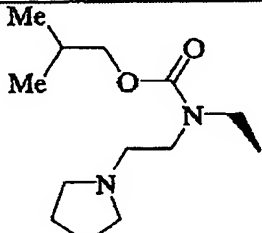
\*: 塩酸塩

Me: メチル基、Et: エチル基

【0272】

【表 125】

第 27 表 (その 3)

		
実施例番号	R	物理恒数等
667*		アモルファス固体 MS(APCI)628[M+H] <sup>+</sup>
668*		アモルファス固体 MS(APCI)675[M+H] <sup>+</sup>

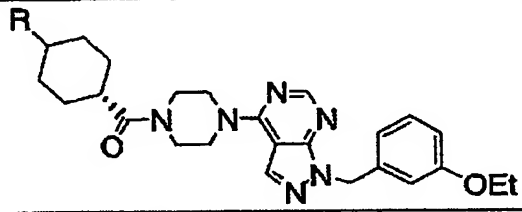
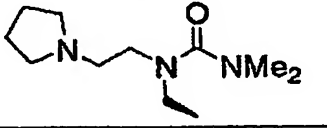
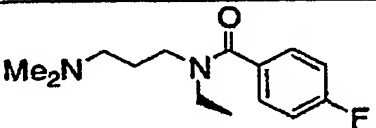
\*: 塩酸塩

Me: メチル基、Et: エチル基

【0273】

【表 126】

第 27 表 (その 4)

		
実施例番号	R	物理恒数等
669*		アモルファス固体 MS(APCI)646[M+H] <sup>+</sup>
670*		アモルファス固体 MS(APCI)685[M+H] <sup>+</sup>

\*: 塩酸塩

Et: エチル基

【0274】

参考例 1

(1) アルゴン雰囲気下、4-フルオロ安息香酸エチル 20 g、N, N-ジメチルエチレンジアミン 20 g、炭酸カリウム 32.9 g のジメチルスルホキシド 200 mL 混合液を 3 日間 80℃ で攪拌後、室温に放冷して酢酸エチルと水を加えて攪拌する。混合液を酢酸エチルで 2 回抽出した後、有機層から 10% 塩酸で塩基性成分のみを水層に抽出する。水層を酢酸エチルで洗浄、水層を 10% 水酸化ナトリウムで中和後、酢酸エチルで 3 回抽出し、硫酸ナトリウム乾燥後、溶媒を減圧留去する。得られる粗生成物は NH シリカゲルフラッシュカラムクロマトグラフィー（ヘキサン/酢酸エチル = 8 : 1 ~ 4 : 1）で精製することにより、4-[[2-(ジメチルアミノ)エチル]アミノ]安息香酸エチル (12.45 g、収率 44%) を油状物として得る。

MS (APCI) m/z ; 237 [M+H]<sup>+</sup>。

(2) 4-[[2-(ジメチルアミノ)エチル]アミノ]安息香酸エチル 5 g、ピリジン 10 mL の塩化メチレン 20 mL 溶液に、氷冷下、塩化アクリロイル 2.55 mL を滴下し、室温で 3 時間攪拌する。反応液に水、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を順次加えて攪拌後、クロロホルムで抽出する。抽出液を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、溶媒を減圧留去する。得られる粗生成物をシリカゲルフラッシュカラムクロマトグラフィー（Flash 40M; バイオタージ製、クロロホルム/メタノール = 1 : 0 ~ 50 : 1）で精製することにより、4-[N-アクリロイル-N-[2-(ジメチルアミノ)エチル]アミノ]安息香酸エチル (1.62 g、収率 26%) を赤色油状物として得る。

(3) 上記 (2) で得られる 4-[N-アクリロイル-N-[2-(ジメチルアミノ)エチル]アミノ]安息香酸エチル 1.62 g、50% ジメチルアミン水溶液 5 mL のアセトニトリル 20 mL 混合液を室温で 1.5 時間攪拌した後、溶媒を減圧留去する。得られる粗生成物をシリカゲルフラッシュカラムクロマトグラフィー（Flash 40M、クロロホルム/メタノール = 1 : 0 ~ 50 : 1 ~ クロロホルム/メタノール/アンモニア水 = 25 : 1 : 0.1）で精製することにより、4-[N-[3-(ジメチルアミノ)プロピオンイル]-N-[2-(ジメチルアミノ)エチル]アミノ]安息香酸エチル (1.78 g、収率 95%) を赤色油状物として得る。

MS (APCI) m/z ; 336 [M+H]<sup>+</sup>。

【0275】

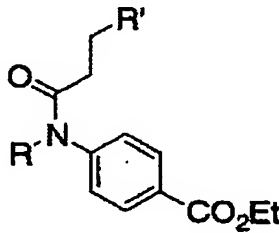


参考例 2 ~ 10

対応原料化合物を参考例 1 と同様に処理することにより、下記第 28 表記載の化合物を得る。

【0276】

【表 127】

第 28 表

			
参考例番号	R	R'	物理恒数等
2	$\text{Me}_2\text{N}-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$	$\text{NEt}_2$	油状物 MS(APCI)364[M+H] <sup>+</sup>
3	$\text{EtO}-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$	$\text{NMe}_2$	油状物 MS(APCI)337[M+H] <sup>+</sup>
4	$\text{EtO}-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$	$\text{NEt}_2$	油状物 MS(APCI)365[M+H] <sup>+</sup>
5	$\text{Ph}-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$	$\text{NMe}_2$	油状物 MS(APCI)355[M+H] <sup>+</sup>
6	$\text{Ph}-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$	$\text{NEt}_2$	油状物 MS(APCI)383[M+H] <sup>+</sup>
7	$\text{Ph}-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$		油状物 MS(APCI)381[M+H] <sup>+</sup>
8	<i>n</i> -Pr	$\text{NMe}_2$	油状物 MS(APCI)307[M+H] <sup>+</sup>
9	<i>n</i> -Pr	$\text{NEt}_2$	油状物 MS(APCI)335[M+H] <sup>+</sup>
10	<i>n</i> -Pr		油状物 MS(APCI)333[M+H] <sup>+</sup>

Me : メチル基、Et : エチル基、

*n*-Pr : *n*-プロピル基、Ph : フェニル基

【0277】

参考例 11

4-[[2-(ジメチルアミノ)エチル]アミノ]安息香酸エチル(参考例1(1)で得られる化合物) 200mg、塩化シクロプロパンカルボニル 115 μL の塩化メチレン

4 mL 溶液に、氷冷下、ピリジン 137  $\mu$ L を滴下し、室温で 23 時間攪拌する。反応液に水、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を順次加えて攪拌後、クロロホルムで抽出し、濃縮する。得られる粗生成物をシリカゲルフラッシュカラムクロマトグラフィー（Hi-FLASH カラム；山善製、溶媒；クロロホルム／メタノール＝1：0～89：11）で精製することにより、4-〔N-（シクロプロピルカルボニル）-N-〔2-（ジメチルアミノ）エチル〕アミノ〕安息香酸エチル（209 mg、収率 81%）を黄色油状物として得る。

MS (APCI)  $m/z$ ; 305  $[M+H]^+$ 。

【0278】

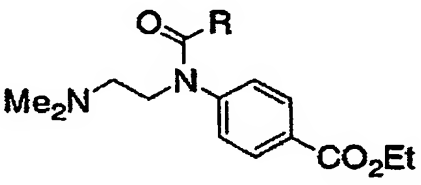





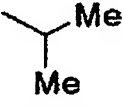
参考例 12～26

対応原料化合物を参考例 11 と同様に処理することにより、下記第 29 表記載の化合物を得る。

【0279】

【表 128】

第 29 表 (その 1)

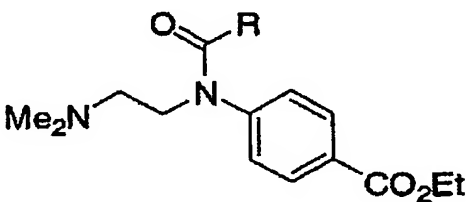
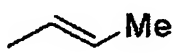
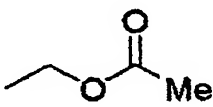
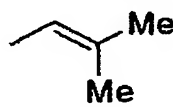
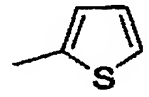
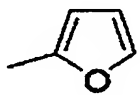

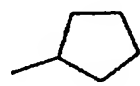
		
参考例番号	R	物理恒数等
12	 Me	油状物 MS(APCI)293[M+H] <sup>+</sup>
13	 Me	油状物 MS(APCI)321[M+H] <sup>+</sup>
14	 OMe	油状物 MS(APCI)309[M+H] <sup>+</sup>
15	 OMe	油状物 MS(APCI)339[M+H] <sup>+</sup>
16	-Me	油状物 MS(APCI)279[M+H] <sup>+</sup>
17	 Me	油状物 MS(APCI)307[M+H] <sup>+</sup>
18	 Me	油状物 MS(APCI)307[M+H] <sup>+</sup>
19	t-Bu-	油状物 MS(APCI)321[M+H] <sup>+</sup>

Me: メチル基、Et: エチル基、t-Bu: tert-ブチル基

【0280】

【表 129】

第 29 表 (その 2)

		
参考例番号	- R	物理恒数等
20		油状物 MS(APCI)305[M+H] <sup>+</sup>
21		油状物 MS(APCI)337[M+H] <sup>+</sup>
22		油状物 MS(APCI)319[M+H] <sup>+</sup>
23		油状物 MS(APCI)347[M+H] <sup>+</sup>
24		アモルファス固体 MS(APCI)331[M+H] <sup>+</sup>
25		油状物 MS(APCI)335[M+H] <sup>+</sup>
26		油状物 MS(APCI)333[M+H] <sup>+</sup>

Me: メチル基、Et: エチル基、

t-Bu: tert-ブチル基

【0281】

参考例 27

4-[[2-(ジメチルアミノ)エチル]アミノ]安息香酸エチル(参考例1(1)で得られる化合物) 200mg、イソシアン酸n-ブチル143μLの塩化メチレン4mL溶液を室温で23時間攪拌後、イソシアン酸n-ブチル143μLを追加して50℃で1

7時間加熱撹拌する。反応液を濃縮後、得られる粗生成物をゲルパーミューションクロマトグラフィー（JAI GEL-Hカラム、クロロホルム）で精製することにより、4-[N-(ブチルカルバモイル)-N-[2-(ジメチルアミノ)エチル]アミノ]安息香酸エチル（179mg、収率63%）を黄色樹脂として得る。

MS (APCI)  $m/z$ ; 336  $[M+H]^+$ 。

【0282】

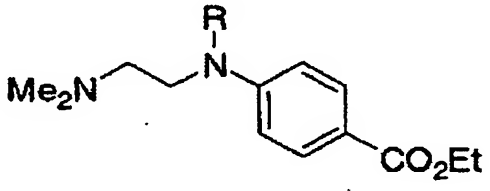
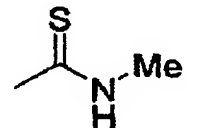
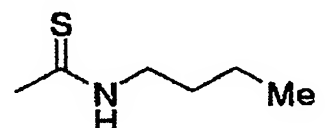
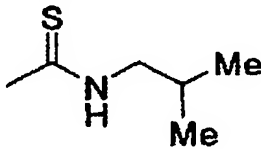
参考例 28~30

対応原料化合物を参考例 27と同様に処理することにより、下記第30表記載の化合物を得る。

【0283】

【表130】

第30表

		
参考例番号	-R	物理恒数等
28		油状物 MS(APCI)310 $[M+H]^+$
29		油状物 MS(APCI)352 $[M+H]^+$
30		油状物 MS(APCI)352 $[M+H]^+$

Me: メチル基、Et: エチル基

【0284】

参考例 31

4-ベンジルアミノ安息香酸エチル 1.5gの塩化メチレン 15mL溶液に氷冷下、塩化クロロアセチル 0.56mL、N,N-ジイソプロピルエチルアミン 1.54mLを順次滴下し、1時間撹拌する。同温でジエチルアミン 3mLを加えて室温まで自然昇温し、12時間撹拌する。反応液に水 10mLを加えて有機層を分離した後に、水層をクロロホルム 5mLで抽出し、先の有機層と合わせて濃縮する。得られる粗生成物をNHシリカゲルフラッシュカラムクロマトグラフィー（ヘキサン/酢酸エチル=6:1~3:1）で精

製することにより、4-[N-(N', N'-ジエチルグリシル)-N-ベンジルアミノ]安息香酸エチル(2.0g、収率92%)を褐色液体として得る。

MS (APCI)  $m/z$ ; 369 [M+H]<sup>+</sup>。

【0285】

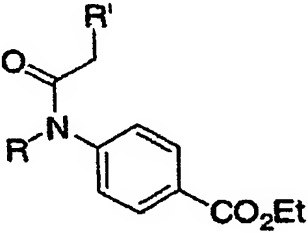

参考例32~35

対応原料化合物を参考例31と同様に処理することにより、下記第31表記載の化合物を得る。

【0286】

【表131】

第31表

			
参考例番号	R	R'	物理恒数等
32	EtO-CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> -CH <sub>3</sub>	NMe <sub>2</sub>	油状物 MS(APCI)323[M+H] <sup>+</sup>
33	EtO-CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> -CH <sub>3</sub>	NEt <sub>2</sub>	油状物 MS(APCI)351[M+H] <sup>+</sup>
34	Ph-CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> -CH <sub>3</sub>	NMe <sub>2</sub>	油状物 MS(APCI)341[M+H] <sup>+</sup>
35	Ph-CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> -CH <sub>3</sub>		油状物 MS(APCI)367[M+H] <sup>+</sup>

Me: メチル基、Et: エチル基、Ph: フェニル基

【0287】

参考例36

(1) 4-ホルミル安息香酸メチル25gの塩化メチレン250mL溶液に、N, N-ジメチルエチレンジアミン67g、酢酸87mL、トリアセトキシ水素化ホウ素ナトリウム50.6gを順次加え、室温で終夜撹拌する。溶媒を減圧留去し、残渣に飽和炭酸カリウム水溶液を加えて酢酸エチルで抽出する。あわせた有機層を硫酸ナトリウムで乾燥後、溶媒を減圧留去することにより、4-[[[2-(ジメチルアミノ)エチル]アミノ]メチル]安息香酸メチル(31.9g、収率89%)を無色油状物として得る。

MS (APCI)  $m/z$ ; 237 [M+H]<sup>+</sup>。

(2) クロロギ酸p-ニトロフェニル18.1gの塩化メチレン300mL溶液に、3-(ジメチルアミノ)プロパノール14.2mLを滴下し室温で4時間撹拌後、4-[[[2-(ジメチルアミノ)エチル]アミノ]メチル]安息香酸メチル13.7g、トリエチルアミン25mLを順次加え、室温で1日撹拌する。反応溶液を飽和炭酸カリウム水溶液で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥後、溶媒を減圧留去する。得られる粗生成物はNHシリ

カゲルフラッシュカラムクロマトグラフィー (Chromatorex NHシリカゲル、溶媒; 酢酸エチル/ヘキサン=1:1) で精製することにより、4-[[N-[2-(ジメチルアミノ)エチル]-N-[[3-(ジメチルアミノ)プロポキシ]カルボニル]アミノ]メチル]安息香酸メチル (7.97 g、収率38%) を無色油状物として得る。MS (APCI) m/z; 366 [M+H]<sup>+</sup>。

【0288】

参考例37

4-[[[2-(ジメチルアミノ)エチル]アミノ]メチル]安息香酸メチル (参考例36(1) で得られる化合物) 200 mg の塩化メチレン 4 mL の溶液にプロピオン酸クロリド 110  $\mu$ L を加え、氷冷下ピリジン 137  $\mu$ L を滴下し、室温 4 時間攪拌する。反応液をクロロホルム 5 mL で希釈後、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液 10 mL を加えて攪拌後、有機層を分離し、遠心濃縮機で溶媒を留去する。得られる粗成生物はシリカゲルカラムクロマトグラフィー (クロロホルム/メタノール=100:0~90:10) で精製することにより、4-[[N-プロピオニル-N-[2-(ジメチルアミノ)エチル]アミノ]メチル]安息香酸メチル (191 mg、収率78%) をアモルファス固体として得る。

MS (APCI) m/z; 293 [M+H]<sup>+</sup>。

【0289】

参考例38~42

対応原料化合物を参考例37と同様に処理することにより、下記第32表記載の化合物を得る。

【0290】

【表 132】

第 32 表

参考例番号	R	物理恒数等
38		油状物 MS(APCI)305[M+H] <sup>+</sup>
39	Me	油状物 MS(APCI)321[M+H] <sup>+</sup>
40	OMe	油状物 MS(APCI)309[M+H] <sup>+</sup>
41	-NMe <sub>2</sub>	油状物 MS(APCI)308[M+H] <sup>+</sup>
42		油状物 MS(APCI)339[M+H] <sup>+</sup>

Me: メチル基

【0291】

参考例 43

4-[[[2-(ジメチルアミノ)エチル]アミノ]メチル]安息香酸メチル(参考例36(1)で得られる化合物)200mgの塩化メチレン4mLの溶液にイソシアン酸n-ブチル143μLを加え、室温で4時間撹拌する。反応液をクロロホルム5mLで希釈後、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液10mLを加えて撹拌後、有機層を分離し、遠心濃縮機で溶媒を留去する。得られる粗生成物はシリカゲルカラムクロマトグラフィー(クロロホルム/メタノール=100:0~90:10)で精製することにより、4-[[N-(ブチルカルバモイル)-N-[2-(ジメチルアミノ)エチル]アミノ]メチル]安息香酸メチル(261mg、収率92%)を淡黄色油状物として得る。  
MS(APCI)m/z; 336[M+H]<sup>+</sup>。

【0292】

## 参考例 44

4-ホルミル安息香酸メチル 300 mg の 1,2-ジクロロエタン 6 mL の溶液にジエチルアミン 113  $\mu$ L を加え、氷冷下トリアセトキシ水素化ホウ素ナトリウム 581 mg、酢酸 261  $\mu$ L を加え、室温で 18 時間攪拌する。反応液をクロロホルム 5 mL で希釈後、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液 10 mL を加えて攪拌後、有機層を分離し、遠心濃縮機で溶媒を留去する。得られる粗生成物は NH シリカゲルカラムクロマトグラフィー（ヘキサン／酢酸エチル＝70：30～40：60）で精製することにより、4-（ジエチルアミノメチル）安息香酸メチル（144 mg、収率 60%）を油状物として得る。  
MS (APCI) m/z ; 222 [M+H]<sup>+</sup>。

【0293】

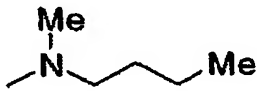
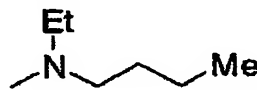
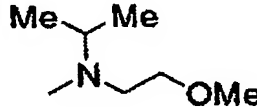
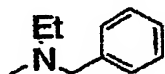
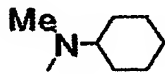
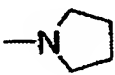
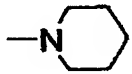
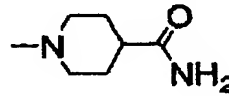
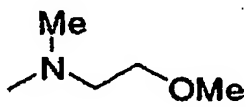
## 参考例 45～59

対応原料化合物を参考例 44 と同様に処理することにより、下記第 33 表記載の化合物を得る。

【0294】

【表 133】

第 33 表 (その 1)

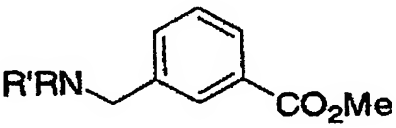

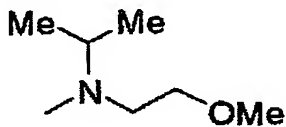

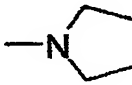
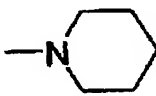
$\text{R}'\text{RN}-\text{CH}_2-\text{C}_6\text{H}_4-\text{CO}_2\text{Me}$		
参考例番号	$-\text{NRR}'$	物理恒数等
45		油状物 MS(APCI)236[M+H] <sup>+</sup>
46		油状物 MS(APCI)250[M+H] <sup>+</sup>
47		油状物 MS(APCI)266[M+H] <sup>+</sup>
48		油状物 MS(APCI)284[M+H] <sup>+</sup>
49		油状物 MS(APCI)262[M+H] <sup>+</sup>
50		油状物 MS(APCI)220[M+H] <sup>+</sup>
51		油状物 MS(APCI)234[M+H] <sup>+</sup>
52		油状物 MS(APCI)277[M+H] <sup>+</sup>
53		油状物 MS(APCI)238[M+H] <sup>+</sup>

Me: メチル基、Et: エチル基

【0295】

【表 134】

第 33 表 (その 2)

		
参考例番号	-NRR'	物理恒数等
54	-NMe <sub>2</sub>	油状物 MS(APCI)194[M+H] <sup>+</sup>
55		油状物 MS(APCI)236[M+H] <sup>+</sup>
56		油状物 MS(APCI)266[M+H] <sup>+</sup>
57		油状物 MS(APCI)249[M+H] <sup>+</sup>
58		油状物 MS(APCI)220[M+H] <sup>+</sup>
59		油状物 MS(APCI)234[M+H] <sup>+</sup>

Me: メチル基

【0296】

参考例 60

4-[[2-(ジメチルアミノ)エチル]アミノ]安息香酸エチル(参考例1(1)で得られる化合物) 200mgの1,2-ジクロロエタン4mLの溶液にイソブチルアルデヒド384μLを加え、氷冷下トリアセトキシ水素化ホウ素ナトリウム448mg、酢酸145μLを加え、室温24時間攪拌する。反応液をクロロホルム5mLで希釈後、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液10mLを加えて攪拌後、有機層を分離し、濃縮する。得られる粗生成物をNHシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン/酢酸エチル=80:20~50:50)で精製することにより、4-[N-[2-(ジメチルアミノ)エチル]-N-イソブチルアミノ]安息香酸エチル(239mg、収率97%)を淡黄色油状物

出証特2004-3014337

として得る。

MS (APCI)  $m/z$ ; 293  $[M+H]^+$ 。

【0297】

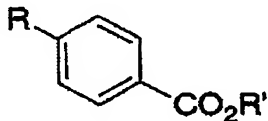
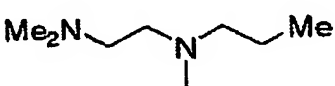
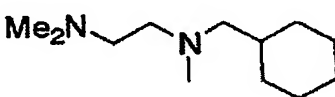
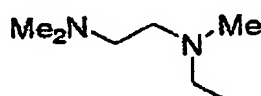
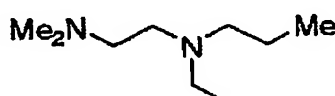
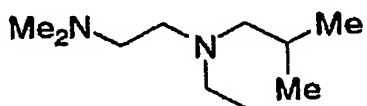
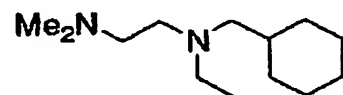
参考例 61~66

対応原料化合物を参考例 60 と同様に処理することにより、下記第 34 表記載の化合物を得る。

【0298】

【表 135】

第 34 表

			
参考例番号	R	R'	物理恒数等
61		Et	油状物 MS(APCI)279[M+H] <sup>+</sup>
62		Et	油状物 MS(APCI)333[M+H] <sup>+</sup>
63		Me	油状物 MS(APCI)251[M+H] <sup>+</sup>
64		Me	油状物 MS(APCI)279[M+H] <sup>+</sup>
65		Me	油状物 MS(APCI)293[M+H] <sup>+</sup>
66		Me	油状物 MS(APCI)333[M+H] <sup>+</sup>

Me: メチル基、Et: エチル基

【0299】

## 参考例 67

4-[[2-(ジメチルアミノ)エチル]アミノ]安息香酸エチル(参考例1(1)で得られる化合物) 3.0gの塩化メチレン30mLの溶液にN-(tert-ブトキシカルボニル)グリシン 2.89gを加え、氷冷下シアノホスホン酸ジエチル 2.89mLを加え、室温24時間攪拌する。反応液をクロロホルム20mLで希釈後、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液50mLを加えて攪拌後、有機層を分取し、飽和食塩水で洗浄、硫酸ナトリウムで乾燥し溶媒を減圧留去する。得られる粗生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(クロロホルム/メタノール/28%アンモニア水=100:10:1)で分取し、次いでゲルパーミューションクロマトグラフィー(日本分析工業製、溶媒;クロロホルム)で精製し、4-[N-[N'-(tert-ブトキシカルボニル)グリシル]-N-[2-(ジメチルアミノ)エチル]アミノ]安息香酸メチル(4.2g、収率84%)を淡黄色結晶として得る。

MS (APCI) m/z; 394 [M+H]<sup>+</sup>。

【0300】

## 参考例 68

(1) 4-ブロモメチル安息香酸メチル 22.8gのN,N-ジメチルホルムアミド450mL溶液に、50%ジメチルアミン水溶液27mLを滴下し、室温で3時間攪拌する。反応液を氷水に注ぎ込み、酢酸エチルで抽出する。あわせた有機層を水、飽和食塩水で順次洗浄後、硫酸ナトリウムで乾燥する。溶媒を減圧留去し得られる粗生成物を、シリカゲルフラッシュカラムクロマトグラフィー(クロロホルム/メタノール=10:1)で精製することにより、4-[(ジメチルアミノ)メチル]安息香酸メチル(27.5g、収率99%)を褐色油状物として得る。

MS (APCI) m/z; 194 [M+H]<sup>+</sup>。

(2) 上記(1)で得られる4-[(ジメチルアミノ)メチル]安息香酸メチル19.2gに濃塩酸66mL、および水167mLを加え、終夜還流する。溶媒を減圧留去し得られる粗結晶をエーテルで洗浄し、4-[(ジメチルアミノ)メチル]安息香酸塩酸塩(19.0g、収率88%)を無色粉末として得る。

MS (APCI) m/z; 179 [M+H]<sup>+</sup>。

【0301】

## 参考例 69

(1) 6-メチルニコチン酸メチル 6.3gの四塩化炭素100mLの溶液にN-ブロモスクシンイミド 8.9g、2,2'-アゾビスイソブチロニトリル 342mgを順次加え、6時間加熱還流する。室温まで冷却後、ヘキサン300mLを加え、不溶物をろ去し、ろ液を減圧留去する。得られる粗生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン/酢酸エチル=10:1)で精製した後、ヘキサンにて攪拌することにより6-(ブロモメチル)ニコチン酸メチル(3.4g、収率35%)を無色結晶として得る。

(2) 上記(1)で得られる化合物350mgのテトラヒドロフラン5mLに50%ジメチルアミン水溶液3mLを加え室温にて10分間攪拌する。酢酸エチルを加え、水、飽和食塩水で順次洗浄し硫酸ナトリウムで乾燥する。得られる粗生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(クロロホルム/メタノール=100:1)で精製することにより、6-(ジメチルアミノメチル)ニコチン酸メチル(276mg、収率93%)を無色油状物として得る。

MS (APCI) m/z; 195 [M+H]<sup>+</sup>。

【0302】

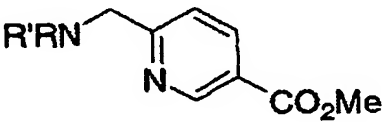
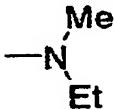
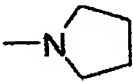
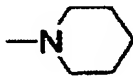

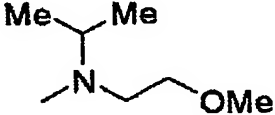
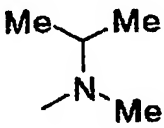
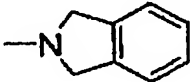
## 参考例 70~77

対応原料化合物を参考例69と同様に処理することにより、下記第35表記載の化合物を得る。

【0303】

【表 136】

第 35 表

		
参考例番号	-NRR'	物理恒数等
70		油状物 MS(APCI)209[M+H] <sup>+</sup>
71	-NEt <sub>2</sub>	アモルファス固体 MS(APCI)223[M+H] <sup>+</sup>
72		油状物 MS(APCI)221[M+H] <sup>+</sup>
73		アモルファス固体 MS(APCI)235[M+H] <sup>+</sup>
74		アモルファス固体 MS(APCI)250[M+H] <sup>+</sup>
75		油状物 MS(APCI)267[M+H] <sup>+</sup>
76		アモルファス固体 MS(APCI)223[M+H] <sup>+</sup>
77		アモルファス固体 MS(APCI)269[M+H] <sup>+</sup>

Me: メチル基、Et: エチル基

【0304】

参考例 78

(1) 4-ヒドロキシ安息香酸エチル 15.3 g の N, N-ジメチルホルムアミド 150 mL 溶液に、塩化 2-ジメチルアミノエチル塩酸塩 15.9 g、炭酸カリウム 43.2 g を順次加え、110℃で終夜撹拌する。反応液に水を加えて酢酸エチルで抽出する。あわ

せた有機層を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、水で洗浄後、硫酸ナトリウムで乾燥する。溶媒を減圧留去後、得られる粗生成物は、シリカゲルフラッシュカラムクロマトグラフィー（クロロホルム／メタノール＝10：1）で精製することにより、4-〔2-（ジメチルアミノ）エトキシ〕安息香酸エチル（14.1 g、収率65%）を褐色油状物として得る。

MS (APCI)  $m/z$ ; 238  $[M+H]^+$ 。

(2) 上記(1)で得られる化合物14.1 gに濃塩酸40 mL、および水100 mLを加え、終夜還流する。溶媒を減圧留去し得られる粗結晶を、メタノール／エーテルで洗浄し、4-〔2-（ジメチルアミノ）エトキシ〕安息香酸塩酸塩（14.1 g、収率56%）を褐色粉末として得る。

MS (APCI)  $m/z$ ; 210  $[M+H]^+$ 。

【0305】

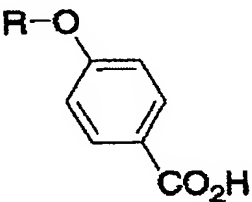
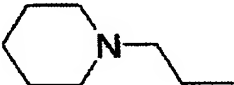
参考例79

対応原料化合物を参考例78と同様に処理することにより、下記第36表記載の化合物を得る。

【0306】

【表137】

第36表

		
参考例番号	R	物理恒数等
79		微黄色アモルファス粉末 MS(APCI)250 $[M+H]$

Me: メチル基

【0307】

参考例80

(1) メタノール30 mLに氷冷下、塩化チオニル1.33 mLを滴下し10分間攪拌する。4-ヒドロキシけい皮酸3.0 g加え、室温4日間攪拌する。反応液を濃縮し、酢酸エチル50 mLで希釈後、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、飽和食塩水で洗浄し硫酸ナトリウムで乾燥する。溶媒を減圧留去後、酢酸エチル／ヘキサンで再結晶することにより4-ヒドロキシけい皮酸メチル（2.86 g、収率88%）を淡黄色結晶として得る。融点136.5-137℃。

(2) 上記(1)で得られる化合物1.53 gのN, N-ジメチルホルムアミド25 mLの溶液に3-クロロプロピルジメチルアミン塩酸塩1.69 g、炭酸カリウム3.12 g、ヨウ化テトラブチルアンモニウム105 mgを順次加えた後、80℃17時間攪拌する。放冷後水100 mL加え酢酸エチル150 mLで2回抽出する。分離した有機層を水150 mLで2回、飽和食塩水で順次洗浄し硫酸ナトリウムで乾燥する。溶媒を減圧留去することによりトランス-3-〔4-〔3-（ジメチルアミノ）プロポキシ〕フェニル〕ア

クリル酸メチル (2.07 g、収率92%) を淡黄色油状物として得る。

MS (APCI)  $m/z$ ; 264 [M+H]<sup>+</sup>

(3) 上記(2) で得られる化合物 2.07 g のメタノール 15 mL の溶液に 1 規定水酸化ナトリウム水溶液 15 mL を加え室温 15 時間攪拌する。反応液を濃縮し、1 規定塩酸水にて中和し pH 7 とする。メタノールを加えて攪拌晶析することにより トランス-3-[4-[3-(ジメチルアミノ) プロピルオキシ] フェニル] アクリル酸 (1.93 g、収率98%) を無色結晶として得る。

融点 191-193℃。

【0308】

参考例 81

(1) 4-(アミノメチル) 安息香酸メチル 5.08 g を塩化メチレン 30 mL に溶かし、氷冷下、二炭酸ジ-tert-ブチル 6.4 g を加えて、室温まで昇温し 24 時間攪拌する。塩化メチレン 20 mL で希釈し、水 40 mL を加えて攪拌する。静置後、有機層を分離し、濃縮することにより、粗生成物として 4-[N-(tert-ブトキシカルボニル) アミノメチル] 安息香酸メチルエステルを得る。

(2) 上記(1) で得られる化合物 1.5 g をテトラヒドロフラン 15 mL に溶かし、氷冷下、60%油性水素化ナトリウム 407 mg を加え、室温に昇温して 30 分攪拌する。氷冷下、ヨウ化エチル 2.26 mL を滴下し、60度で 1 時間攪拌する。室温まで降温し、酢酸エチル 10 mL で希釈し、水 20 mL を加えて攪拌する。静置後、有機層を分離し、濃縮する。得られる粗生成物を NH シリカゲルフラッシュカラムクロマトグラフィー (溶媒; ヘキサン/酢酸エチル=20:1) で生成することにより、4-[N-エチル-N-(tert-ブトキシカルボニル)] アミノメチル] 安息香酸メチルエステル (929 mg、収率56%) をアモルファス固体として得る。

MS (APCI)  $m/z$ ; 294 [M+H]<sup>+</sup>。

【0309】

参考例 82

(1) 4-ヒドロキシベンズアルデヒド 610 mg の N, N-ジメチルホルムアミド 20 mL の溶液に塩化 2-ジメチルアミノエチル塩酸塩 1.08 g、炭酸カリウム 2.0 g を順次加えた後、室温 18 時間攪拌する。酢酸エチル 100 mL を加え、水、飽和食塩水で洗浄し硫酸ナトリウムで乾燥する。得られる粗生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (クロロホルム/メタノール=20:1~10:1) で精製することにより、4-[2-(ジメチルアミノ) エトキシ] ベンズアルデヒド (640 mg、収率66%) を淡黄色油状物として得る。

MS (APCI)  $m/z$ ; 194 [M+H]<sup>+</sup>。

(2) ジメチルホスホノ酢酸 tert-ブチル 807 mg のテトラヒドロフラン 20 mL の溶液に氷冷下 60%油性水素化ナトリウム 144 mg を加え 30 分間攪拌する。上記(1) で得られる化合物 580 mg のテトラヒドロフラン 10 mL の溶液を加え室温 1 時間攪拌する。氷水を加え酢酸エチルで抽出した後、有機層を飽和食塩水で洗浄し硫酸ナトリウムで乾燥する。得られる粗生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (クロロホルム/メタノール=20:1) で精製することにより、トランス-3-[4-[2-(ジメチルアミノ) エトキシ] フェニル] アクリル酸 tert-ブチルエステル (920 mg、収率100%) を無色結晶として得る。

MS (APCI)  $m/z$ ; 292 [M+H]<sup>+</sup>。

(3) 上記(2) で得られる化合物 880 mg の 4 規定塩酸ジオキサン溶液 10 mL を室温 6 時間攪拌する。ジエチルエーテルで希釈し、析出晶をろ取しジエチルエーテルにて洗浄することにより、トランス-3-[4-[2-(ジメチルアミノ) エトキシ] フェニル] アクリル酸塩酸塩 (750 mg、収率91%) を無色結晶として得る。

MS (APCI)  $m/z$ ; 236 [M+H]<sup>+</sup>。

【0310】

参考例 83

(1) アルゴン雰囲気下、メタノール 90 mL に塩化チオニル 8.7 mL を  $-30^{\circ}\text{C}$  で 15 分間かけて滴下する。終了後、 $-20^{\circ}\text{C}$  にて 0.5 時間攪拌した後、3-アミノ-4-メトキシ安息香酸 5.0 g を加え同温にて 15 分間攪拌した後、室温で 3 日間攪拌する。反応液を減圧濃縮し、残渣結晶をメタノール/エーテルで洗浄して 3-アミノ-4-メトキシ安息香酸メチル塩酸塩 (6.25 g、収率 96%) を無色結晶 (融点  $213-215^{\circ}\text{C}$ ) として得る。

MS (APCI)  $m/z$ ; 182  $[\text{M}+\text{H}]^{+}$ 。

(2) 上記で得られる 3-アミノ-4-メトキシ安息香酸メチル塩酸塩 1.08 g のテトラヒドロフラン 10 mL 懸濁液に、ピリジン 2.4 mL、塩化メタンスルホニル 0.56 mL を順次加え、室温で 30 分間攪拌する。反応液に水を加えて攪拌後、酢酸エチルで抽出する。抽出液を珪藻土カラムで処理した後、減圧濃縮する。得られる残渣をエーテル/ヘキサンから再結晶し、3-メタンスルホニルアミノ-4-メトキシ安息香酸メチル (1.08 g、収率 69%) を結晶として得る。

MS (APCI)  $m/z$ ; 258  $[\text{M}-\text{H}]^{-}$ 。

(3) 3-メタンスルホニルアミノ-4-メトキシ安息香酸メチル (上記 (2) で得られる化合物) 260 mg、炭酸カリウム 222 mg、2-クロロエチルジエチルアミン塩酸塩 414 mg のジメチルスルホキシド 2 mL の混合液を 2.5 時間激しく攪拌する。反応液に水を加えて攪拌後、酢酸エチルで抽出し、抽出液を飽和食塩水で洗浄した後に NH シリカゲルショートカラムで濾過後、減圧濃縮する。得られる残渣をシリカゲルフラッシュカラムクロマトグラフィー (HIFLASH カラム; 山善製、溶媒; クロロホルム/メタノール = 1:0~95:5) で精製し、塩酸酢酸エチル溶液で塩酸塩とし、3-[N-[2-(ジエチルアミノ)エチル]-N-(メタンスルホニル)アミノ]-4-メトキシ安息香酸塩酸塩 (228 mg、収率 93%) を無色樹脂として得る。

MS (APCI)  $m/z$ ; 359  $[\text{M}+\text{H}]^{+}$ 。

【0311】

参考例 84

(1) バニリン 76.1 g の N, N-ジメチルホルムアミド 500 mL 溶液に、4-(2-クロロエチル) モルホリン塩酸塩 130 g、ヨウ化ナトリウム 7.5 g、および炭酸カリウム 207 g を順次加え、 $80^{\circ}\text{C}$  で 15 時間攪拌する。溶媒を減圧留去して、残渣を酢酸エチルで希釈後、飽和食塩水で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥する。溶媒を減圧留去後、残渣にジイソプロピルエーテルを加え、ろ取することにより、3-メトキシ-4-(2-モルホリノエトキシ) ベンズアルデヒド (112.6 g、収率 85%) を黄橙色結晶として得る。

MS (APCI)  $m/z$ ; 266  $[\text{M}+\text{H}]^{+}$ 。

(2) ホスホノ酢酸トリエチル 37.0 g のテトラヒドロフラン 150 mL 溶液に、氷冷下、60% 油性水素化ナトリウム 6.4 g を加え、0.5 時間攪拌する。これに上記 (1) で得られる化合物 40.0 g のテトラヒドロフラン 140 mL 溶液を滴下し、同温で 2 時間攪拌する。反応溶液を酢酸エチル 500 mL で希釈し、飽和食塩水で洗浄後、硫酸マグネシウムで乾燥する。溶媒を減圧留去後、得られる粗生成物にジイソプロピルエーテルを加えて、ろ取することによりトランス-3-[3-メトキシ-4-(2-モルホリノエトキシ) フェニル] アクリル酸エチル (46.2 g、収率 91%) を黄橙色結晶として得る。

MS (APCI)  $m/z$ ; 336  $[\text{M}+\text{H}]^{+}$ 。

(3) 上記 (2) で得られる化合物 43.3 g のメタノール 250 mL 溶液に、2 規定水酸化ナトリウム水溶液 100 mL を加え、室温で終夜攪拌する。溶媒を減圧留去後、反応液を中和し析出結晶をろ取する。粗結晶をエタノールに溶解させ不溶物を濾去後、再結晶することによりトランス-3-[3-メトキシ-4-(2-モルホリノエトキシ) フェニル] アクリル酸 (34.8 g、収率 88%) を黄色結晶として得る。

MS (APCI)  $m/z$ ; 308  $[\text{M}+\text{H}]^{+}$ 。

【0312】

## 参考例85

(1) -30℃冷却下、メタノール1500mLに塩化チオニル254mLを約1時間かけて滴下する。終了後、室温にて0.5時間攪拌した後、トランス-シクロヘキサン-1,4-ジカルボン酸500.0gを加え室温にて17時間攪拌する。反応液を減圧下濃縮し、残渣をクロロホルムで希釈後、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液および飽和食塩水で洗浄する。有機層を硫酸ナトリウムで乾燥し、溶媒を減圧下留去する。得られる残渣をヘキサンにて結晶化した後、濾取、乾燥し、トランス-シクロヘキサン-1,4-ジカルボン酸ジメチル545.0gを得る。

MS (APCI)  $m/z$ : 201 [M+H]<sup>+</sup>。

(2) 上記(1)で得られるトランス-シクロヘキサン-1,4-ジカルボン酸ジメチル150.0gをテトラヒドロフラン1500mLに溶解し、氷冷下、28%ナトリウムメトキシド-メタノール溶液149gと水13.2gの混合溶液を滴下する。反応液を室温に戻し3.5時間攪拌した後、ヘキサン1500mLを注ぎ、析出物を濾取する。続いて、得られる析出物を氷冷下、濃塩酸50mL、水450mL、およびクロロホルム1000mLの混合溶液に加え、室温にて20分間攪拌後、クロロホルム層を分取し、水層をクロロホルムで抽出する。有機層を合わせ、硫酸ナトリウムで乾燥後、溶媒を減圧下留去する。得られる残渣をヘキサンにて結晶化した後、濾取、乾燥し、トランス-シクロヘキサン-1,4-ジカルボン酸モノメチル106.0gを得る。

MS (ESI)  $m/z$ : 185 [M-H]<sup>-</sup>。

(3) 上記(2)で得られるトランス-シクロヘキサン-1,4-ジカルボン酸モノメチル100.0gをtert-ブタノール1000mLに溶解し、ジフェニルリン酸アジド155gおよびトリエチルアミン78.6mLを加えた後、約60℃で1時間加熱し、さらに17時間加熱還流する。放冷後、反応液に氷水を注ぎ、酢酸エチルで抽出する。有機層を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液および飽和食塩水で洗浄後、硫酸ナトリウムで乾燥し、溶媒を減圧下留去する。得られる残渣をメタノール250mLに溶解し水750mLを加えた後、氷冷下攪拌する。0.5時間後、析出物を濾取して、水-メタノール(3:1)1000mLおよびヘキサンにて順次洗浄後、乾燥し、トランス-4-(tert-ブトキシカルボニルアミノ)シクロヘキサンカルボン酸メチル117.0gを得る。

MS (APCI)  $m/z$ : 275 [M+NH<sub>4</sub>]<sup>+</sup>。

【0313】

## 参考例86

(1) 参考例85で得られる化合物234.0gをジオキサン500mLに溶解し、4規定塩酸ジオキサン溶液500mLを加え、室温にて19時間攪拌する。反応液を減圧下濃縮し、得られる残渣をジエチルエーテルに懸濁後、析出物を濾取し、トランス-4-アミノシクロヘキサンカルボン酸メチル塩酸塩121.9gを得る。

MS (APCI)  $m/z$ : 158 [M+H]<sup>+</sup>。

(2) 上記(1)で得られるトランス-4-アミノシクロヘキサンカルボン酸メチル塩酸塩93.0gをメタノール1000mLに溶解し、35%ホルムアルデヒド水溶液95.4mL、酢酸ナトリウム39.4gおよび10%パラジウム-炭素10gを加え、常圧水素雰囲気下、室温にて3.5時間攪拌する。不溶物をセライトで濾去し、濾液を減圧下濃縮後、得られる残渣に20%炭酸カリウム水溶液500mLを注ぎ、クロロホルムで抽出する。有機層を硫酸ナトリウムおよび炭酸カリウムで乾燥し、溶媒を減圧下留去する。得られる残渣をNHシリカゲルカラムクロマトグラフィー(溶出溶媒:ヘキサン/酢酸エチル=2/1)にて精製し、トランス-4-(ジメチルアミノ)シクロヘキサンカルボン酸メチル87.3gを得る。

MS (APCI)  $m/z$ : 186 [M+H]<sup>+</sup>。

(3) 上記(2)で得られる化合物27.6gをジオキサン300mLおよび水100mLに溶解し、6規定塩酸50mLを加え、4時間加熱還流する。6規定塩酸50mLを追加しさらに1時間加熱還流する。反応液を減圧下濃縮し、トルエンにて共沸操作を行った後、得られる残渣をジイソプロピルエーテルに懸濁する。析出物を濾取し、ジイソプロピル

エーテルで洗浄、乾燥し、トランス-4-(ジメチルアミノ)シクロヘキサンカルボン酸・塩酸塩 27.5 g を得る。

MS (APCI)  $m/z$ : 172 [M+H]<sup>+</sup>。

【0314】

参考例 87

(1) 参考例 86 (1) で得られる化合物 10 g、1,4-ジオードブタン 19.2 g、炭酸ナトリウム 16.4 g をテトラヒドロフラン 300 mL-N, N-ジメチルアセトアミド 60 mL に懸濁し、70℃で20時間攪拌する。反応液を減圧下濃縮した後、残渣を酢酸エチル-水に溶解し、有機層を分離する。有機層を水、飽和食塩水で順次洗浄後、硫酸ナトリウムで乾燥し、溶媒を減圧下留去する。得られる残渣を NH シリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶出溶媒: 酢酸エチル/ヘキサン=1/5) にて精製し、トランス-4-(1-ピロリジニル)シクロヘキサンカルボン酸メチル 10.9 g を得る。

MS (APCI)  $m/z$ : 212 [M+H]<sup>+</sup>。

(2) 上記 (1) で得られる化合物 10.9 g のジオキサン 150 mL 溶液に、2 規定塩酸 80 mL を加え、メタノールを留去しながら 110℃で3時間攪拌する。反応液を減圧下濃縮し、得られる残渣をジエチルエーテルに懸濁後、濾取し、トランス-4-(1-ピロリジニル)シクロヘキサンカルボン酸・塩酸塩 11.1 g を得る。

MS (APCI)  $m/z$ : 198 [M+H]<sup>+</sup>。

【0315】

参考例 88

(1) 参考例 86 (1) で得られる化合物 47.5 g、ビス(2-クロロエチル)エーテル 34.5 mL、炭酸ナトリウム 77.9 g、およびヨウ化ナトリウム 88 g をテトラヒドロフラン 1400 mL および N, N-ジメチルアセトアミド 280 mL に懸濁し、18 時間還流する。ビス(2-クロロエチル)エーテル 23 mL、ヨウ化ナトリウム 22 g を反応液に加え、更に6時間還流する。反応液を減圧下濃縮した後、残渣を酢酸エチル-水に溶解し、有機層を分離する。有機層を水、飽和食塩水で洗浄後、硫酸ナトリウムで乾燥し、溶媒を減圧下留去する。得られる残渣を NH-シリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶出溶媒: 酢酸エチル/ヘキサン=1/30 に続き、酢酸エチル/ヘキサン=1/5、更に1/3) にて精製し、トランス-4-モルホリノシクロヘキサンカルボン酸メチル 53.9 g を得る。

MS (APCI)  $m/z$ : 228 [M+H]<sup>+</sup>。

(2) 上記 (1) で得られる化合物 53.8 g のジオキサン 750 mL 溶液に、2 規定塩酸 400 mL を加え、メタノールを留去しながら 110℃で4時間攪拌する。反応液を濃縮し、得られる残渣をジエチルエーテルに懸濁後、濾取し、トランス-4-モルホリノシクロヘキサンカルボン酸・塩酸塩 54.8 g を得る。

MS (APCI)  $m/z$ : 214 [M+H]<sup>+</sup>。

【0316】

参考例 89

(1) トランス-4-(アミノメチル)シクロヘキサンカルボン酸 6.29 g をメタノール 32 mL に懸濁し、氷冷下、塩化チオニル 6 mL を滴下する。反応液を室温に戻し一晩攪拌後、反応液を減圧濃縮することにより、トランス-4-(アミノメチル)シクロヘキサンカルボン酸メチル・塩酸塩 8.69 g を得る。

MS (APCI)  $m/z$ : 172 [M+H]<sup>+</sup>。

(2) 上記 (1) で得られる化合物 8.69 g をジクロロメタン 400 mL に懸濁し、トリエチルアミン 11.2 mL を加え、室温にて数分攪拌後、氷冷下、35%ホルムアルデヒド水溶液 15.9 mL およびトリアセトキシ水素化ホウ素ナトリウム 25.43 g を加える。反応液を室温に戻し2時間攪拌後、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を注ぎ、クロロホルムで抽出する。有機層を水および飽和食塩水で順次洗浄後、硫酸ナトリウムで乾燥し、溶媒を減圧留去することにより、トランス-4-(ジメチルアミノメチル)シクロヘキサンカルボン酸メチル 7.42 g を得る。

MS (APCI)  $m/z$ : 200  $[M+H]^+$ 。

(3) 上記(2)で得られる化合物7.41gをジオキサン140mLに溶解し、2規定塩酸70mLを加え、3時間加熱環流する。放冷後、反応液を減圧下濃縮し、得られる残渣をトルエンにて共沸後、乾燥し、トランス-4-(ジメチルアミノメチル)シクロヘキサノカルボン酸・塩酸塩8.45gをアモルファス固体として得る。

MS (APCI)  $m/z$ : 186  $[M+H]^+$ 。

#### 【0317】

##### 参考例90

(1) 60%油性水素化ナトリウム33.6gをテトラヒドロフラン600mLに懸濁し、氷冷下、ホスホノ酢酸トリエチル188.4gのテトラヒドロフラン100mL溶液を滴下する。同冷却下0.5時間攪拌後、ピリジン-4-カルバルデヒド75.00gのテトラヒドロフラン100mLを滴下し、1時間攪拌する。同冷却下、反応液に氷水1000mLを注ぎ、酢酸エチルで抽出する。有機層を水、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液および飽和食塩水で順次洗浄後、硫酸ナトリウムで乾燥し、溶媒を減圧下留去する。得られる残渣を少量のジイソプロピルエーテルに氷冷下懸濁し、析出物を濾取する。ジイソプロピルエーテルおよびヘキサンで順次洗浄後、乾燥し、3-(4-ピリジル)アクリル酸エチル77.53gを得る。

MS (APCI)  $m/z$ : 178  $[M+H]^+$ 。

(2) 上記(1)で得られる化合物28.00gを酢酸280mLに溶解し、酸化白金1.80gを加え、水素雰囲気下、室温で24時間振盪する。不溶物を濾去し、濾液を減圧濃縮する。得られる残渣をジオキサン200mLに溶解し、4規定塩化水素-ジオキサン200mLを加えた後、溶媒を減圧下留去する。得られる残渣をジエチルエーテル-ジイソプロピルエーテルに懸濁後、析出物を濾取する。ジイソプロピルエーテルで洗浄後、乾燥し、3-(4-ピペリジル)プロピオン酸エチル・塩酸塩33.50gを得る。

MS (APCI)  $m/z$ : 186  $[M+H]^+$ 。

#### 【0318】

##### 参考例91

(4-ピリジル)酢酸エチル50.00gを酢酸500mLに溶解し、酸化白金3.44gを加え、水素雰囲気下、室温にて20時間振盪する。不溶物を濾去し、濾液を減圧下濃縮する。得られる残渣をジオキサン200mLに溶解し、4規定塩化水素-ジオキサン400mLを加えた後、溶媒を減圧下留去する。得られる残渣をジエチルエーテル-ジイソプロピルエーテルに懸濁後、析出物を濾取する。ジイソプロピルエーテルで洗浄後、乾燥し、(4-ピペリジル)酢酸エチル・塩酸塩61.80gを得る。

MS (APCI)  $m/z$ : 172  $[M+H]^+$ 。

#### 【0319】

##### 参考例92

(1) 3-(4-ピペリジル)プロピオン酸エチル・塩酸塩(参考例90で得られる化合物)70.83gをエタノール700mLに溶解し、2-ヨードプロパン38.2mLおよび炭酸カリウム132.3gを加え、6時間加熱環流する。不溶物を濾去し、濾液を減圧下濃縮する。得られる残渣を酢酸エチル800mLで希釈し、水および飽和食塩水で順次洗浄後、硫酸ナトリウムで乾燥し、溶媒を減圧下留去する。得られる残渣をNHシリカゲルカラムクロマトグラフィー(溶出溶媒: n-ヘキサン/酢酸エチル=20/1~9/1)にて精製し、3-(1-イソプロピルピペリジン-4-イル)プロピオン酸エチル57.13gを得る。

MS (APCI)  $m/z$ : 228  $[M+H]^+$ 。

(2) 上記(1)で得られる化合物57.12gをジオキサン1200mLに溶解し、2規定塩酸600mLを加え、3時間加熱環流する。反応液を減圧濃縮し、ジオキサンにて共沸操作を行った後、得られる残渣をジエチルエーテルおよびジイソプロピルエーテル(1:1)500mLに懸濁する。析出物を濾取し、ジイソプロピルエーテルにて洗浄、乾燥し、3-(1-イソプロピルピペリジン-4-イル)プロピオン酸・塩酸塩55.36

gを得る。

MS (APCI)  $m/z$ : 200  $[M+H]^+$ 。

【0320】

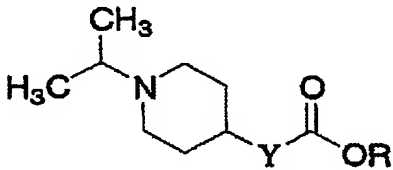
参考例 93~94

対応原料化合物を参考例 92 (1) 及び (2) と同様に処理することにより、下記第 37 表記載の化合物を得る。

【0321】

【表 138】

第 37 表

			
参考例番号		$-Y-COO-R$	物理恒数等
93	(1)	$-CH_2COOC_2H_5$	MS(APCI)214 $[M+H]^+$
	(2)	$-CH_2COOH$	塩酸塩 MS(APCI)200 $[M+H]^+$
94	(1)	$-COOC_2H_5$	MS(APCI)186 $[M+H]^+$
	(2)	$-COOH$	塩酸塩 MS(APCI)172 $[M+H]^+$

【0322】

参考例 95

(1) 参考例 91 で得られる化合物 5.00 g、4-クロロピリジン・塩酸塩 3.62 g、およびトリエチルアミン 10.1 mL をキシレン 130 mL に懸濁し、20 時間加熱還流する。反応液を水冷後、不溶物を濾去する。濾液を減圧下濃縮し、得られる残渣をクロロホルムで希釈後、水で洗浄する。硫酸マグネシウムで乾燥後、溶媒を減圧留去する。得られる残渣を NH シリカゲルカラムクロマトグラフィー（溶出溶媒：クロロホルム／酢酸エチル = 4/1）にて精製し、[1-(4-ピリジル) ピペリジン-4-イル] 酢酸エチル 4.15 g を得る。

MS (APCI)  $m/z$ : 249  $[M+H]^+$ 。

(2) 上記 (1) で得られる化合物 4.15 g をジオキサン 200 mL に溶解し、1 規定塩酸 70 mL を加え、4 時間加熱還流する。反応液を減圧下濃縮後、得られる残渣を凍結乾燥することにより、[1-(4-ピリジル) ピペリジン-4-イル] 酢酸・塩酸塩 3.90 g を得る。

MS (APCI)  $m/z$ : 221  $[M+H]^+$ 。

【0323】

参考例 96

(1) イソニペコチン酸エチル 1.57 g、プロピオンアルデヒド 1.0 g、10%パラジウム炭素 500 mg のメタノール 20 mL 混合液を水素雰囲気下、室温で 2 時間激しく攪拌する。水素をアルゴンに置換した後、反応液中のパラジウム炭素を濾別し、メタノール 100 mL で洗浄した後、該洗液と濾液とをあわせて溶媒を留去する。得られる残渣をエタノール 20 mL に溶解し、4 規定塩酸ジオキサン溶液 20 mL を加えた後、溶媒を減圧留去し、残渣をエタノール/エーテルから結晶化することにより、1-プロピルピペリジン-4-カルボン酸エチル塩酸塩 (1.81 g、収率 77%) を無色結晶として得る。融点 114-117℃

(2) 上記 (1) で得られる化合物 1.79 g、濃塩酸 20 mL の混合液を 2 時間加熱還流する。反応液を室温まで放冷後、減圧濃縮する。残渣にエーテルを加えて攪拌後、分離した上澄みのエーテル層を除去し、残渣をエタノール/エーテルから結晶化して 1-プロピルピペリジン-4-カルボン酸塩酸塩 (1.11 g、収率 70%) を無色結晶として得る。

融点 222-224℃。

【0324】

参考例 97

4-[[2-(ジメチルアミノ)エチル]アミノ]ベンズアルデヒド 300 mg の塩化メチレン 4 mL の溶液にクロロギ酸 2-メトキシエチル 234  $\mu$ L を加え、氷冷下ピリジン 252  $\mu$ L を滴下し、50 度 2 日間攪拌する。反応液をクロロホルム 5 mL で希釈後、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液 10 mL を加えて攪拌後、有機層を分離し、濃縮する。得られる粗生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (クロロホルム/メタノール=100:0~90:10) で精製することにより、4-[N-[(2-メトキシエトキシ)カルボニル]-N-[2-(ジメチルアミノ)エチル]アミノ]ベンズアルデヒド (290 mg、収率 63%) をアモルファス固体として得る。

MS (APCI) m/z; 294 [M+H]<sup>+</sup>。

【0325】

参考例 98

テレフタル酸モノメチルクロリド 500 mg、N,N-ジメチルエチレンジアミン 178 mg、ジイソプロピルエチルアミン 650 mg の塩化メチレン 5.0 mL 溶液を、室温で終夜攪拌する。反応液を酢酸エチルで希釈し飽和重曹水を加えて攪拌後、有機層を分離し溶媒を留去する。得られる粗生成物は、NH-シリカゲルフラッシュカラムクロマトグラフィー (ヘキサン/酢酸エチル=9:1) で精製することにより、4-[[[2-(ジメチルアミノ)エチル]アミノ]カルボニル]安息香酸メチル (355 mg、収率 70%) を黄色結晶として得る。

MS (APCI) m/z; 251 [M+H]<sup>+</sup>。

【0326】

参考例 99

アルゴン雰囲気下、水素化リチウムアルミニウム 1.19 g をテトラヒドロフラン 50 mL に懸濁し、氷冷下、(1-イソプロピルピペリジン-4-イル)酢酸エチル (参考例 93-(1) で得られる化合物) 6.43 g をテトラヒドロフラン 50 mL に溶かした溶液を 15 分間かけて滴下し、室温まで昇温し、1.5 時間攪拌する。氷冷下、水 1.2 mL、2 規定の水酸化ナトリウム水溶液 2.4 mL、水 2.4 mL を順次加えて室温まで昇温し、2 時間攪拌する。硫酸マグネシウムを加えて 10 分間攪拌後、濾過し、溶液を濃縮する。得られる粗生成物を NH-シリカゲルフラッシュカラムクロマトグラフィー (溶媒; ヘキサン/酢酸エチル=1:1) で生成することにより、2-(1-イソプロピルピペリジン-4-イル)エタノール (5.09 g、収率 99%) を無色油状物として得る。

MS (APCI) m/z; 172 [M+H]<sup>+</sup>。

【0327】

参考例 100

アルゴン雰囲気下、水素化リチウムアルミニウム 3.29 g をテトラヒドロフラン 160

mLに懸濁し、氷冷下、1-イソプロピルピペリジン-4-カルボン酸エチル（参考例9 4（1）で得られる化合物）5.00gを加えて、室温まで昇温し、14時間攪拌する。氷冷下、水3.3mL、2規定の水酸化ナトリウム水溶液6.6mL、水6.6mLを順次加えて室温まで昇温し、1時間攪拌する。硫酸マグネシウムを加えて10分間攪拌後、濾過し、溶液を濃縮する。得られる粗生成物をNHシリカゲルフラッシュカラムクロマトグラフィー（溶媒；ヘキサン／酢酸エチル＝1：1）で生成することにより、（1-イソプロピルピペリジン-4-イル）メタノール（3.75g、収率99%）を無色油状物として得る。

MS (APCI)  $m/z$ ; 158 [M+H]<sup>+</sup>。

【0328】

参考例101

1-メチル-2-イミダゾールカルバルデヒド10gのエタノール80mL、テトラヒドロフラン80mL混合溶液に、水素化ホウ素ナトリウム4.2gを氷冷下で加えた後、室温で2時間攪拌する。溶媒を留去後、残渣をクロロホルムに溶かし飽和重曹水で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥する。溶媒を減圧留去し得られる粗生成物に、ジイソプロピルエーテルを加え、析出結晶をろ取することにより、（1-メチル-1H-イミダゾール-2-イル）メタノール（9.9g、収率98%）を無色結晶として得る。

MS (APCI)  $m/z$ ; 113 [M+H]<sup>+</sup>。

【0329】

参考例102

（1）4-[[（tert-ブトキシカルボニル）アミノ]メチル]安息香酸メチル（参考例81（1）で得られる化合物）2.0gをテトラヒドロフラン20mLに溶かし、氷冷下、60%油性水素化ナトリウム0.9gを加え、室温で30分攪拌する。氷冷下、ヨウ化メチル2.3mLを滴下し、室温で3時間攪拌する。酢酸エチルで希釈し水で洗浄後、溶媒を減圧濃縮し、4-[[N-メチル-N-（tert-ブトキシカルボニル）アミノ]メチル]安息香酸メチル（1.9g、収率94%）を黄色油状物として得る。

MS (APCI)  $m/z$ ; 280 [M+H]<sup>+</sup>。

（2）前記（1）で得られる化合物1.5gのメタノール5.0mL液に、4規定塩酸／ジオキサン10.0mLを加え、室温で1時間攪拌する。エーテル希釈後、析出結晶をろ取することにより、4-[(メチルアミノ)メチル]安息香酸メチル（0.89g、収率78%）を無色結晶として得る。

MS (APCI)  $m/z$ ; 180 [M+H]<sup>+</sup>。

（3）前記（2）で得られる化合物100mg、2-（ジエチルアミノ）エチルクロリド塩酸塩160mg、炭酸カリウム260mgのN,N-ジメチルホルムアミド3.0mL懸濁液を80℃で3時間攪拌する。反応液を水で希釈後、酢酸エチルで抽出し、溶媒を減圧留去する。得られる粗生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（クロロホルム／メタノール＝10：1）で精製することにより、4-[[N-メチル-N-[[2-（ジエチルアミノ）エトキシ]カルボニル]アミノ]メチル]安息香酸メチル（94mg、収率64%）を黄色油状物として得る。

MS (APCI)  $m/z$ ; 323 [M+H]<sup>+</sup>。

【0330】

参考例103

（1）5-アミノフラン-2-カルボン酸メチル1.0g、ピリジン1.2mLの塩化メチレン6.0mL溶液に、氷冷下、シクロプロパンカルボニルクロリド0.78mLを滴下し、室温で2時間攪拌する。反応液に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、クロロホルムで抽出し無水硫酸マグネシウムで乾燥後、溶媒を減圧留去する。得られる粗生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（ヘキサン／酢酸エチル＝3：1）で精製することにより、5-[(シクロプロピルカルボニル)アミノ]フラン-2-カルボン酸メチル（0.82g、収率56%）を無色結晶として得る。

MS (APCI)  $m/z$ ; 210 [M+H]<sup>+</sup>。

(2) 前記 (1) で得られる化合物 200 mg、2-(ジメチルアミノ) エチルクロリド塩酸塩 275 mg、炭酸カリウム 530 mg の N, N-ジメチルホルムアミド 3.0 mL 懸濁液を 80℃ で 3 時間攪拌する。反応液を水で希釈後、酢酸エチルで抽出し、溶媒を減圧留去する。得られる粗生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (クロロホルム/メタノール=10:1) で精製することにより、5-[N-(シクロプロピルカルボニル)-N-[2-(ジメチルアミノ) エチル] アミノ] フラン-2-カルボン酸メチル (196 mg、収率 73%) を無色油状物として得る。  
MS (APCI) m/z; 281 [M+H]<sup>+</sup>。

【0331】

参考例 104

(1) 2-ニトロチオフェン-4-カルボン酸 10 g のエタノール 50 mL 溶液に、氷冷下、塩化チオニル 5.0 mL を滴下し、室温で終夜攪拌する。溶媒を減圧留去し、残渣に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え酢酸エチルで抽出し、無水硫酸マグネシウムで乾燥する。溶媒を減圧留去し得られる粗生成物を精製することなく、鉄粉 16 g、塩化アンモニウム 16 g、エタノール 100 mL、水 100 mL を加え、2 時間加熱還流する。反応液を酢酸エチルで希釈し不溶物をろ去後、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥する。溶媒を減圧留去し、5-アミノチオフェン-3-カルボン酸エチル (6.34 g、収率 65%) を褐色油状物として得る。

MS (APCI) m/z; 172 [M+H]<sup>+</sup>。

(2) 前記 (1) で得られる化合物 5.62 g、二炭酸ジ-tert-ブチル 15.8 g、ピリジン 6.4 mL、4-(ジメチルアミノ) ピリジン 0.4 g、の塩化メチレン 50 mL 溶液を室温で 3 時間攪拌する。反応液を水洗し、無水硫酸マグネシウムで乾燥する。溶媒を減圧留去し得られる残渣に、炭酸セシウム 22 g、エタノール 50 mL を加え、80℃ で終夜攪拌する。不溶物をろ去後、水で希釈し析出する結晶をろ取することにより 5-[(tert-ブトキシカルボニル) アミノ] チオフェン-3-カルボン酸エチル (6.07 g、収率 68%) を褐色結晶として得る。

MS (APCI) m/z; 272 [M+H]<sup>+</sup>。

(3) 前記 (2) で得られる化合物 1.5 g、2-(ジメチルアミノ) エチルクロリド塩酸塩 1.5 g、炭酸カリウム 3.0 g の N, N-ジメチルホルムアミド 15 mL 懸濁液を 80℃ で 3 時間攪拌する。反応液を水で希釈後、酢酸エチルで抽出し、溶媒を減圧留去する。得られる粗生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (クロロホルム/メタノール=50:1) で精製することにより 5-[N-(tert-ブトキシカルボニル)-N-[2-(ジメチルアミノ) エチル] アミノ] チオフェン-3-カルボン酸エチル (1.53 g、81%) を褐色油状物として得る。

MS (APCI) m/z; 343 [M+H]<sup>+</sup>。

(4) 上記 (3) で得られる化合物に、メタノール 5.0 mL、4 規定塩酸/ジオキサン 10.0 mL を加え、室温で 3 時間攪拌する。溶媒を減圧留去し飽和炭酸水素ナトリウム水溶液で中和後、クロロホルムで抽出し無水硫酸マグネシウムで乾燥する。溶媒を減圧留去し得られる粗生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (クロロホルム/メタノール=10:1) で精製することにより、5-[2-(ジメチルアミノ) エチル] アミノ] チオフェン-3-カルボン酸エチル (0.75 g、収率 56%) を褐色油状物として得る。

MS (APCI) m/z; 243 [M+H]<sup>+</sup>。

(5) 前記 (4) で得られる化合物 50 mg、ピリジン 33 mg の塩化メチレン 3 mL 溶液に、氷冷下、アセチルクロリド 24 mg を滴下し、室温で終夜攪拌する。反応液に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、クロロホルムで抽出し無水硫酸マグネシウムで乾燥後、溶媒を減圧留去する。得られる粗生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン/酢酸エチル=1:1) で精製することにより、5-[N-アセチル-N-[2-(ジメチルアミノ) エチル] アミノ] チオフェン-3-カルボン酸エチル (46 mg、収率 79%) を黄色油状物として得る。

MS (APCI)  $m/z$ ; 285 [M+H]<sup>+</sup>。

【0332】

参考例 105

5-[[2-(ジメチルアミノ)エチル]アミノ]チオフェン-3-カルボン酸エチル(参考例104(4))で得られる化合物) 50mg、イソシアン酸n-ブチル 31mgのクロロホルム 3mL 溶液を、60℃で終夜撹拌する。反応液に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、クロロホルムで抽出し無水硫酸マグネシウムで乾燥後、溶媒を減圧留去する。得られる粗生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン/酢酸エチル=1:1)で精製することにより、5-[N-(ブチルカルバモイル)-N-[2-(ジメチルアミノ)エチル]アミノ]チオフェン-3-カルボン酸エチル(58mg、収率82%)を黄色油状物として得る。

MS (APCI)  $m/z$ ; 342 [M+H]<sup>+</sup>。

【0333】

参考例 106

5-(エトキシカルボニル)チオフェン-2-カルボン酸 250mg に塩化メチレン 3.0mL、N,N-ジメチルエチレンジアミン 100mg、1-ヒドロキシベンゾトリアゾール 205mg、トリエチルアミン 610mg、1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド塩酸塩 290mg を順次加え、室温で終夜撹拌する。反応液をクロロホルムで希釈後、飽和重曹水を加えて撹拌後、有機層を分離し、溶媒を留去する。得られる粗生成物を、NH-シリカゲルフラッシュカラムクロマトグラフィー(酢酸エチル)で精製することにより、5-[[[2-(ジメチルアミノ)エチル]アミノ]カルボニル]チオフェン-2-カルボン酸エチル(160mg、収率53%)を褐色結晶として得る。

MS (APCI)  $m/z$ ; 271 [M+H]<sup>+</sup>。

【0334】

参考例 107

(1) アルゴン雰囲気下、4-フルオロ安息香酸 tert-ブチル 2.14g、1-(2-アミノエチル)ピロリジン 1mL の混合液を 1 日間 120℃で撹拌する。室温まで放冷後、酢酸エチルと水を加え混合液を酢酸エチルで 2 回抽出し、有機層を遠心濃縮機で減圧濃縮する。得られる粗生成物は NH-シリカゲルカラムフラッシュクロマトグラフィー(ヘキサン/酢酸エチル=8:1~4:1)で精製することにより、4-[[2-(1-ピロリジニル)エチル]アミノ]安息香酸 tert-ブチル(1.62g、収率51%)を油状物として得る。

MS (APCI)  $m/z$ ; 291 [M+H]<sup>+</sup>。

(2) 上記で得られる 4-[[2-(1-ピロリジニル)エチル]アミノ]安息香酸 tert-ブチル 96mg、ピロリジン 67μL のクロロホルム 1mL 溶液に、氷冷下、塩化アセチル 47μL を加え、室温で 1 日間撹拌する。反応液にクロロホルムを加え希釈後、飽和重曹水で洗浄し、洗浄液はクロロホルムで 2 回再抽出してすべての有機層を合わせ、遠心濃縮機で溶媒を減圧留去する。得られる粗生成物を NH-シリカゲルカラムフラッシュクロマトグラフィー(ヘキサン/酢酸エチル=4:1~2:3)で精製することにより、4-[N-アセチル-N-[2-(1-ピロリジニル)エチル]アミノ]安息香酸 tert-ブチル(37mg、収率33%)を無色油状物として得る。

MS (APCI)  $m/z$ ; 333 [M+H]<sup>+</sup>。

【0335】

参考例 108

(1) オキサリクロリド 2.0mL をジクロロメタン 120mL に溶解し、ドライアイス-アセトンにて冷却下、ジメチルスルホキシド 3.3mL のジクロロメタン 15mL 溶液を滴下する。同冷却下 10 分間撹拌後、参考例 100 で得られる(1-イソプロピルピペリジン-4-イル)メタノール 3.00g のジクロロメタン 30mL 溶液を約 15 分間かけて滴下する。終了後、反応液を同冷却下 2 時間撹拌し、トリエチルアミン 13.3m

Lを10分間かけて滴下する。反応液を室温に戻しながら1時間攪拌した後、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液中に注ぐ。ジクロロメタンにて抽出し、溶媒を減圧下留去する。水層を酢酸エチルにて抽出し、ジクロロメタン抽出残渣を合わせ、水および飽和食塩水で洗浄後、硫酸ナトリウムで乾燥する。溶媒を減圧下留去し、粗精製物として1-イソプロピルピペリジン-4-カルバルデヒド1.96 gを得る。

MS (APCI)  $m/z$ ; 156 [M+H]<sup>+</sup>。

(2) ホスホノ酢酸トリエチル7.96 gをテトラヒドロフラン50 mLに溶解し、氷冷下、60%油性水素化ナトリウム1.45 gを少しずつ加える。同冷却下20分間攪拌後、上記(1)で得られる1-イソプロピルピペリジン-4-カルバルデヒド5.03 gのテトラヒドロフラン25 mL溶液を加える。反応液を同冷却下3時間攪拌した後、ジエチルエーテルで希釈し、水を注ぎ酢酸エチルで抽出する。有機層を水および飽和食塩水で洗浄後、硫酸ナトリウムで乾燥し、溶媒を減圧下留去する。得られる残渣をNH-シリカゲルカラムクロマトグラフィー（溶出溶媒：n-ヘキサン/酢酸エチル=9/1）にて精製し、3-(1-イソプロピルピペリジン-4-イル)アクリル酸エチル6.87 gを得る。

MS (APCI)  $m/z$ ; 226 [M+H]<sup>+</sup>。

(3) 上記(2)で得られる3-(1-イソプロピルピペリジン-4-イル)アクリル酸エチル1.01 gをエタノール20 mLに溶解し、2規定水酸化ナトリウム水溶液4.5 mLを加え、室温にて24時間攪拌する。反応液に2規定塩酸9 mLを加え、減圧下濃縮後、得られる残渣を凍結乾燥し、3-(1-イソプロピルピペリジン-4-イル)アクリル酸・塩酸塩1.43 gを得る。

MS (APCI)  $m/z$ ; 198 [M+H]<sup>+</sup>。

#### 【0336】

##### 参考例109

アルゴン雰囲気下、p-アミノ安息香酸エチル25.2 g、オルト蟻酸トリエチル80 g、トリフルオロ酢酸0.2 mLの混合液を3時間加熱還流し、室温に放冷後減圧濃縮し、さらにエタノールで共沸する。残渣をエタノール400 mLに懸濁し、氷冷下水素化ホウ素ナトリウム23 gを加え、3時間加熱還流する。反応液を室温に放冷後、酢酸エチル、水を加えて1日間室温で攪拌し、有機層を分離して無水硫酸ナトリウムで乾燥後、溶媒を減圧留去する。得られる粗生成物をシリカゲルカラムフラッシュクロマトグラフィー（バイオタージ社製Flash 75 M、ヘキサン/酢酸エチル=4:1）で精製することにより、4-(メチルアミノ)安息香酸エチル(12.7 g、収率46%)を淡黄色アモルファス固体として得る。

MS (APCI)  $m/z$ ; 180 [M+H]<sup>+</sup>。

#### 【0337】

##### 参考例110

トランス-4-(アミノメチル)シクロヘキサンカルボン酸8.35 gをジオキサン100 mLに懸濁し、水50 mLおよび1規定水酸化ナトリウム水溶液50 mLを加えた後、氷冷下、二炭酸ジ-tert-ブチル12.7 gを滴下する。反応液を室温に戻し4時間攪拌後、反応液を減圧下濃縮する。得られる残渣を酢酸エチルにて希釈し、クエン酸水溶液を加えpHを約3~4とした後、酢酸エチルで抽出する。有機層を水および飽和食塩水で洗浄後、硫酸ナトリウムで乾燥し、溶媒を減圧下留去する。得られる残渣をn-ヘキサンに懸濁し、濾取後、乾燥し、トランス-4-(tert-ブトキシカルボニルアミノメチル)シクロヘキサンカルボン酸(13.30 g、収率97%)を結晶として得る。

MS (ESI)  $m/z$ ; 256 [M-H]<sup>-</sup>。

#### 【0338】

##### 参考例111

(1) 参考例85で得られるトランス-4-(tert-ブトキシカルボニルアミノ)シクロヘキサンカルボン酸メチル30.0 gをN,N-ジメチルホルムアミド150 mLに溶解し、氷冷下、60%油性水素化ナトリウム5.60 gを加える。同冷却下、0.5時

間攪拌した後、ヨウ化メチル 14.5 mL およびメタノール 0.15 mL を順次加え、反応液を室温に戻し 4 時間攪拌する。氷冷下、反応液に飽和塩化アンモニウム水溶液および氷水を注ぎ、酢酸エチルで抽出する。有機層を水および飽和食塩水で順次洗浄後、硫酸ナトリウムで乾燥し、溶媒を減圧下留去する。得られる残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（*n*-ヘキサン/酢酸エチル=10:1~7:1）にて精製し、トランス-4-[*N*-メチル-*N*-(*tert*-ブトキシカルボニル)アミノ]シクロヘキサンカルボン酸メチル（26.3 g、収率 83%）をアモルファス固体として得る。

MS (APCI)  $m/z$ : 272 [M+H]<sup>+</sup>。

(2) 上記 (1) で得られるトランス-4-[*N*-メチル-*N*-(*tert*-ブトキシカルボニル)アミノ]シクロヘキサンカルボン酸メチル 44.78 g をメタノール 300 mL に溶解し、2 規定水酸化ナトリウム水溶液 100 mL を加え、室温にて 6 時間攪拌する。反応液を減圧下濃縮し、残渣に氷冷下、氷水、酢酸エチルおよび 10% 塩酸を加えた後、酢酸エチルで抽出する。有機層を水および飽和食塩水で順次洗浄後、硫酸ナトリウムで乾燥し、溶媒を減圧下留去する。得られる残渣を少量の酢酸エチルに懸濁した後、*n*-ヘキサンを注ぎ、結晶を濾取する。*n*-ヘキサノージイソプロピルエーテルで数回洗浄後、乾燥し、トランス-4-[*N*-メチル-*N*-(*tert*-ブトキシカルボニル)アミノ]シクロヘキサンカルボン酸（39.20 g、92%）を結晶として得る。

MS (ESI)  $m/z$ : 256 [M-H]<sup>-</sup>

#### 参考例 112

(1) 3-メトキシ-4-メチル安息香酸 1 g を参考例 69 と同様に処理することにより 3-メトキシ-4-[(ジメチルアミノ)メチル]安息香酸メチル（792 mg、収率 64%）を油状物として得る。

MS (APCI)  $m/z$ : 224 [M+H]<sup>+</sup>。

(2) 上記 (1) で得られる化合物 792 mg のエタノール 10 mL の溶液に 2 規定水酸化ナトリウム水溶液 2.1 mL を加え、60℃で 2 時間攪拌する。室温に冷却した後 2 規定塩酸水 4.3 mL を加え、溶媒を減圧留去する。残渣にメタノールを加え不溶物をろ去し、溶媒を減圧留去することにより 3-メトキシ-4-[(ジメチルアミノ)メチル]安息香酸・塩酸塩（890 mg、収率 100%）をアモルファス固体として得る。

MS (APCI)  $m/z$ : 210 [M+H]<sup>+</sup>。

#### 【0339】

##### 参考例 113

3-プロモ-4-[(ジメチルアミノ)メチル]安息香酸メチル（参考例 156 で得られる化合物）200 mg のジメチルホルムアミド 2 mL の溶液にメチルホウ酸 132 mg、[1, 1'-ビス(ジフェニルホスフィノ)フェロセン] 2 塩化パラジウム-ジクロロメタン錯体 60 mg、炭酸カリウム 305 mg を順次加え、アルゴン雰囲気下 115℃で 3 時間攪拌する。反応液を酢酸エチル 10 mL で希釈後、飽和重曹水 10 mL を加えて攪拌後、有機層を分離し、遠心濃縮機で溶媒を留去する。得られる粗生成物はシリカゲルカラムクロマトグラフィー（クロロホルム/メタノール=100:0~90:10）で精製することにより、3-メチル-4-[(ジメチルアミノ)メチル]安息香酸メチル（65 mg、収率 43%）をアモルファス固体として得る。

MS (APCI)  $m/z$ : 208 [M+H]<sup>+</sup>。

#### 【0340】

##### 参考例 114

水酸化セシウム 1 水和物 24.5 g のジメチルホルムアミド 500 mL の懸濁液に粉末モレキュラーシーブ 4A 44.5 g、次いで参考例 86 (1) で得られる化合物 7.7 g を加え室温にて 30 分攪拌する。塩化ジメチルアミノエチル塩酸塩 11 g を加え 22 時間攪拌する。不溶物をセライトでろ去し酢酸エチルで洗浄した後ろ液を減圧濃縮する。得られる粗生成物のクロロホルム 100 mL 溶液に、氷冷下、二炭酸ジ-*tert*-ブチル 16 g のクロロホルム 10 mL 溶液を加え、室温で 1.5 時間攪拌する。反応液を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液 100 mL で洗浄後、硫酸ナトリウムで乾燥し、溶媒を減圧留去

する。得られる粗生成物はシリカゲルカラムクロマトグラフィー（クロロホルム／メタノール＝100：0～50：1）で精製することにより、トランス-4- [N- (tert-ブトキシカルボニル) -N- [2-(ジメチルアミノ)エチル] アミノ] シクロヘキサンカルボン酸メチル（1.7 g、収率11%）をアモルファス固体として得る。

MS (APCI) m/z ; 329 [M+H]<sup>+</sup>。

【0341】

参考例 115

参考例 90 で得られる化合物 500 mg のジクロロメタン 10 mL の懸濁液に、氷冷下 ジエチルケトン 388  $\mu$ L、トリエチルアミン 471  $\mu$ L、トリアセトキシ水素化ホウ素ナトリウム 956 mg を加え、室温で終夜攪拌する。反応液をクロロホルムで希釈後、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加えて攪拌する。有機層を分離し、濃縮する。得られる粗生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（溶出溶媒：クロロホルム／メタノール＝100：0～90：10）にて精製し、3- [1- (3-ペンチル) ピペリジン-4-イル] プロピオン酸エチル 130 mg を得る。

MS (APCI) m/z : 256 [M+H]<sup>+</sup>。

【0342】

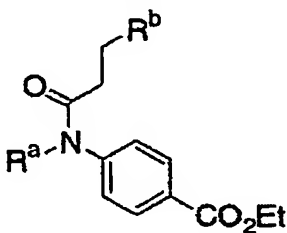
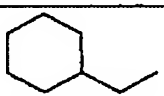
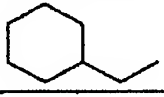

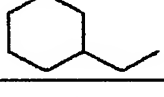

参考例 116～234

対応原料化合物を前記参考例 1～115 のいずれかと同様に処理することにより、下記第 38 表記載の化合物を得る。

【0343】

【表 139】

第 38 表 (その 1)

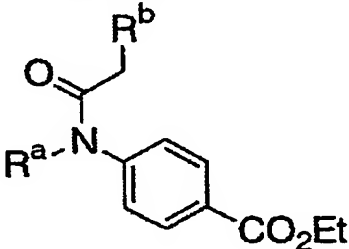
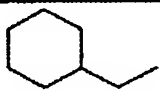


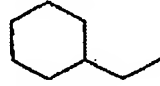
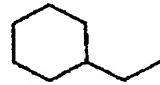
			
参考例番号	R <sup>a</sup>	R <sup>b</sup>	物理恒数等
116		NMe <sub>2</sub>	油状物 MS(APCI)361[M+H] <sup>+</sup>
117			油状物 MS(APCI)387[M+H] <sup>+</sup>
118		NEt <sub>2</sub>	油状物 MS(APCI)389[M+H] <sup>+</sup>
119	Me	NMe <sub>2</sub>	油状物 MS(APCI)279[M+H] <sup>+</sup>
120	Me		油状物 MS(APCI)305[M+H] <sup>+</sup>
121	Me	NEt <sub>2</sub>	油状物 MS(APCI)307[M+H] <sup>+</sup>

Me: メチル基、Et: エチル基

【0344】

【表 140】

第 38 表 (その 2)

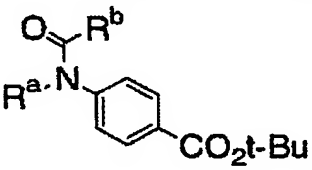


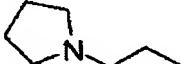




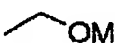
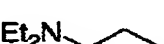











			
参考例番号	R <sup>a</sup>	R <sup>b</sup>	物理恒数等
122			油状物 MS(APCI)373[M+H] <sup>+</sup>
123	Me	NMe <sub>2</sub>	油状物 MS(APCI)265[M+H] <sup>+</sup>
124	Me		油状物 MS(APCI)291[M+H] <sup>+</sup>
125		NMe <sub>2</sub>	油状物 MS(APCI)347[M+H] <sup>+</sup>
126		NEt <sub>2</sub>	油状物 MS(APCI)375[M+H] <sup>+</sup>

Me: メチル基、Et: エチル基

【0345】

【表 141】

第 38 表 (その 3)

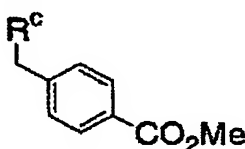
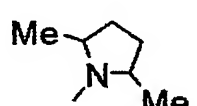
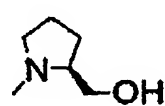
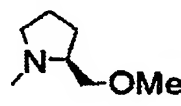
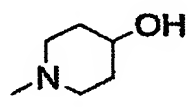
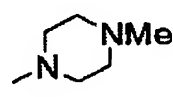
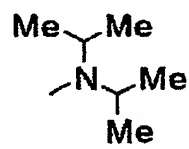
			
参考例番号	R <sup>a</sup>	R <sup>b</sup>	物理恒数等
127			油状物 MS(APCI)373[M+H] <sup>+</sup>
128			油状物 MS(APCI)363[M+H] <sup>+</sup>
129		n-Bu	油状物 MS(APCI)375[M+H] <sup>+</sup>
130		cPr	油状物 MS(APCI)359[M+H] <sup>+</sup>
131			油状物 MS(APCI)365[M+H] <sup>+</sup>
132		Me	油状物 MS(APCI)335[M+H] <sup>+</sup>
133			油状物 MS(APCI)385[M+H] <sup>+</sup>
134		Me	油状物 MS(APCI)321[M+H] <sup>+</sup>
135		n-Bu	油状物 MS(APCI)363[M+H] <sup>+</sup>
136		cPr	油状物 MS(APCI)347[M+H] <sup>+</sup>
137			油状物 MS(APCI)351[M+H] <sup>+</sup>
138		n-Bu	油状物 MS(APCI)377[M+H] <sup>+</sup>
139		cPr	油状物 MS(APCI)361[M+H] <sup>+</sup>
140			油状物 MS(APCI)387[M+H] <sup>+</sup>

Me: メチル基、Et: エチル基、n-Pr: n-プロピル基、  
 cPr: シクロプロピル基、n-Bu: n-ブチル基  
 t-Bu: tert-ブチル基

【0346】

【表 142】

第 38 表 (その 4)

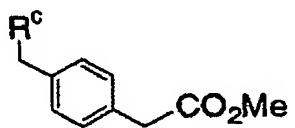
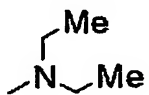


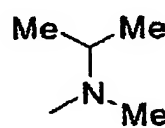
		
参考例番号	- R <sup>c</sup>	物理恒数等
141		油状物 MS(APCI)248[M+H] <sup>+</sup>
142		油状物 MS(APCI)250[M+H] <sup>+</sup>
143		油状物 MS(APCI)264[M+H] <sup>+</sup>
144		油状物 MS(APCI)250[M+H] <sup>+</sup>
145		油状物 MS(APCI)249[M+H] <sup>+</sup>
146		油状物 MS(APCI)249[M+H] <sup>+</sup>

Me: メチル基

【0347】

【表 143】

第 38 表 (その 5)

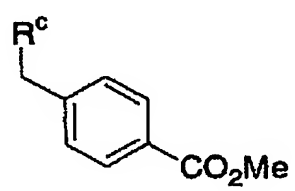
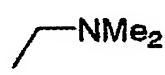
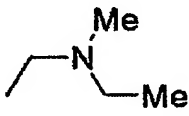
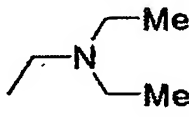
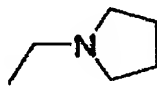
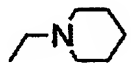
		
参考例番号	- R <sup>c</sup>	物理恒数等
147		アモルファス固体 MS(APCI)236[M+H] <sup>+</sup>
148		アモルファス固体 MS(APCI)234[M+H] <sup>+</sup>
149		アモルファス固体 MS(APCI)248[M+H] <sup>+</sup>
150		アモルファス固体 MS(APCI)236[M+H] <sup>+</sup>

Me: メチル基

【0348】

【表 144】

第 38 表 (その 6)

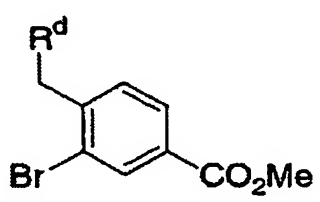
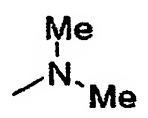
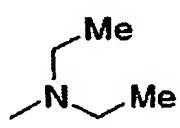

		
参考例番号	- R <sup>c</sup>	物理恒数等
151		アモルファス固体 MS(APCI)208[M+H] <sup>+</sup>
152		アモルファス固体 MS(APCI)222[M+H] <sup>+</sup>
153		アモルファス固体 MS(APCI)236[M+H] <sup>+</sup>
154		アモルファス固体 MS(APCI)234[M+H] <sup>+</sup>
155		アモルファス固体 MS(APCI)248[M+H] <sup>+</sup>

Me: メチル基

【0349】

【表 145】

第 38 表 (その 7)

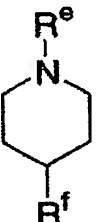
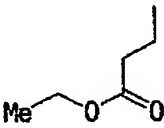
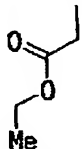
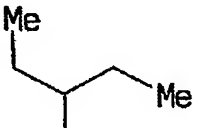
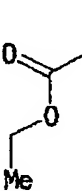

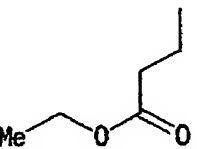

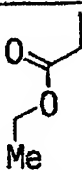

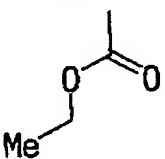
		
参考例番号	- R <sup>d</sup>	物理恒数等
156		アモルファス固体 MS(APCI)272/274[M+H] <sup>+</sup>
157		アモルファス固体 MS(APCI)300/302[M+H] <sup>+</sup>
158		アモルファス固体 MS(APCI)298/300[M+H] <sup>+</sup>

Me : メチル基

【0350】

【表 146】

第 38 表 (その 8)

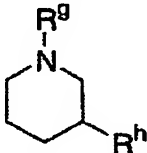
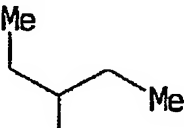
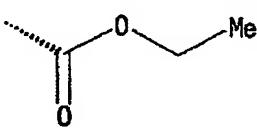
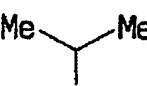
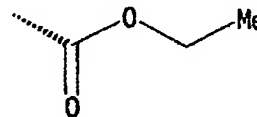
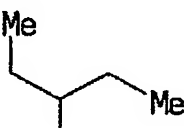
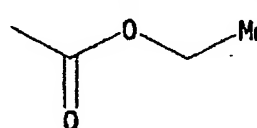

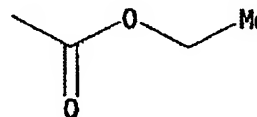
			
参考例番号	-R <sup>e</sup>	-R <sup>f</sup>	物理恒数等
159	-Me		油状物 MS(APCI)200[M+H] <sup>+</sup>
160	-Me		油状物 MS(APCI)186[M+H] <sup>+</sup>
161			油状物 MS(APCI)241[M+H] <sup>+</sup>
162			油状物 MS(APCI)254[M+H] <sup>+</sup>
163			油状物 MS(APCI)240[M+H] <sup>+</sup>
164			油状物 MS(APCI)226[M+H] <sup>+</sup>

Me: メチル基

【0351】

【表 147】

第 38 表 (その 9)

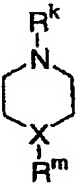
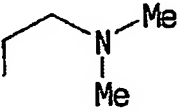
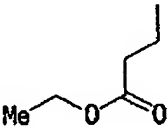
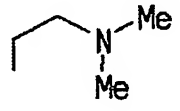
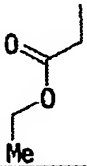
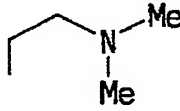
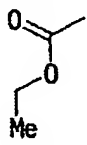
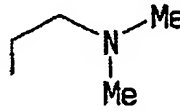
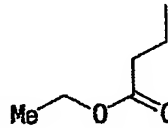
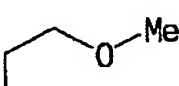
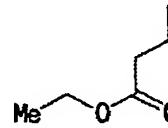
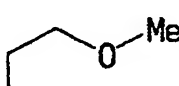
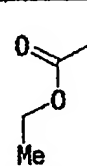
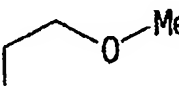
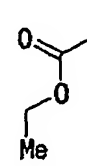
			
参考例番号	-R <sup>g</sup>	-R <sup>h</sup>	物理恒数等
165			油状物 MS(APCI)228[M+H] <sup>+</sup>
166			油状物 MS(APCI)200[M+H] <sup>+</sup>
167			油状物 MS(APCI)228[M+H] <sup>+</sup>
168			油状物 MS(APCI)226 [M+H] <sup>+</sup>

Me: メチル基

【0352】

【表 148】

第 38 表 (その 10)

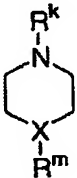
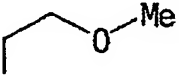
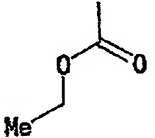
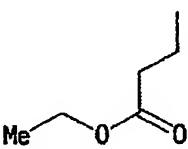
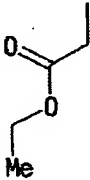
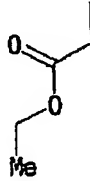
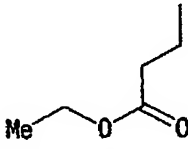
				
参考例番号	$-R^k$	$-R^m$	X	物理恒数等
169			C	油状物 MS(APCI)257[M+H] <sup>+</sup>
170			C	油状物 MS(APCI)243[M+H] <sup>+</sup>
171			C	油状物 MS(APCI)229[M+H] <sup>+</sup>
172			N	油状物 MS(APCI)244[M+H] <sup>+</sup>
173			C	油状物 MS(APCI)244[M+H] <sup>+</sup>
174			C	油状物 MS(APCI)230[M+H] <sup>+</sup>
175			N	油状物 MS(APCI)231[M+H] <sup>+</sup>

Me: メチル基

【0353】

【表 149】


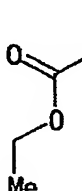
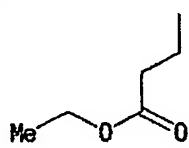
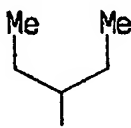
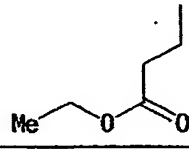

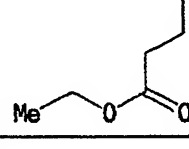
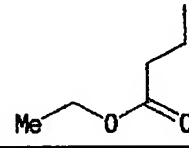
第 38 表 (その 11)

				
参考例番号	-R <sup>k</sup>	-R <sup>m</sup>	X	物理恒数等
176			C	油状物 MS(APCI)216[M+H] <sup>+</sup>
177	-n-Bu		C	油状物 MS(APCI)242[M+H] <sup>+</sup>
178	-n-Bu		C	油状物 MS(APCI)228[M+H] <sup>+</sup>
179	-n-Bu		N	油状物 MS(APCI)229[M+H] <sup>+</sup>
180	-n-Pr		C	油状物 MS(APCI)228[M+H] <sup>+</sup>

Me: メチル基、n-Pr: n-プロピル基、n-Bu: n-ブチル基  
【0354】

【表 150】

第 38 表 (その 12)

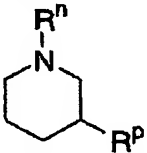
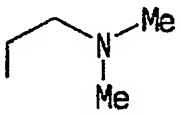
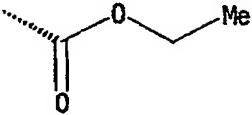
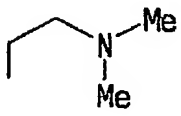
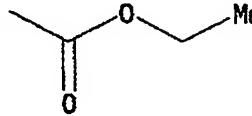
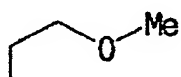
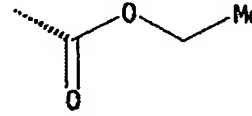
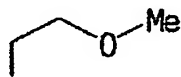
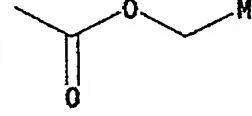
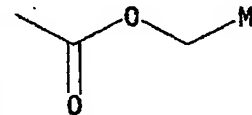
				
参考例番号	-R <sup>k</sup>	-R <sup>m</sup>	X	物理恒数等
181	-n-Pr		C	油状物 MS(APCI)214[M+H] <sup>+</sup>
182	-Et		C	油状物 MS(APCI)214[M+H] <sup>+</sup>
183			N	油状物 MS(APCI)243[M+H] <sup>+</sup>
184			N	油状物 MS(APCI)241[M+H] <sup>+</sup>
185	-i-Pr		N	油状物 MS(APCI)215[M+H] <sup>+</sup>

Et: エチル基、i-Pr: イソプロピル基、n-Pr: n-プロピル基、  
n-Bu: n-ブチル基

【0355】

【表 151】

第 38 表 (その 13)

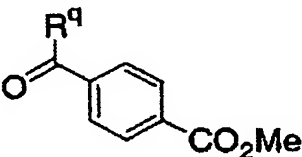
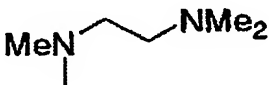
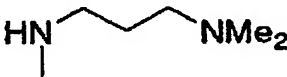
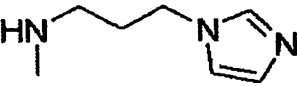
			
参考例番号	-R <sup>n</sup>	-R <sup>p</sup>	物理恒数等
186			油状物 MS(APCI)229[M+H] <sup>+</sup>
187			油状物 MS(APCI)229[M+H] <sup>+</sup>
188			油状物 MS(APCI)216[M+H] <sup>+</sup>
189			油状物 MS(APCI)216 [M+H] <sup>+</sup>
190	n-Bu		油状物 MS(APCI)214[M+H] <sup>+</sup>

Me: メチル基、n-Bu: n-ブチル基

【0356】

【表 152】

第 38 表 (その 14)

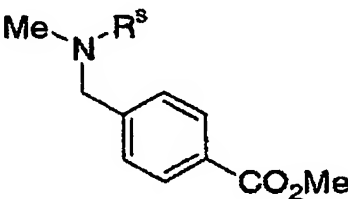
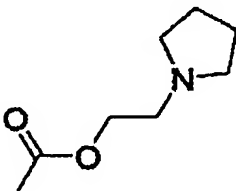
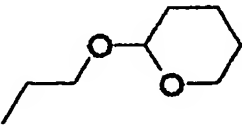
		
参考例番号	R <sup>q</sup>	物理恒数等
191		アモルファス固体 MS(APCI)265[M+H] <sup>+</sup>
192		油状物 MS(APCI)265[M+H] <sup>+</sup>
193		油状物 MS(APCI)288[M+H] <sup>+</sup>

Me: メチル基

【0357】

【表 153】

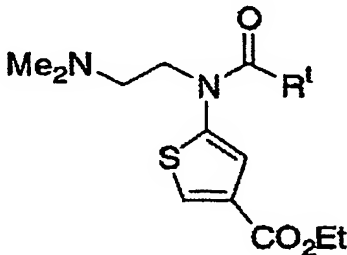


第 38 表 (その 15)

		
参考例番号	-R <sup>s</sup>	物理恒数等
194		油状物 MS(APCI)321[M+H] <sup>+</sup>
195		油状物 MS(APCI)308[M+H] <sup>+</sup>

Me: メチル基

【0358】  
【表154】

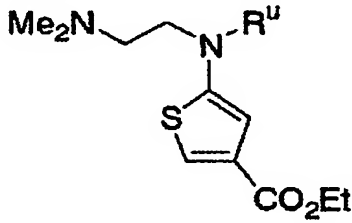
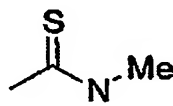
第38表 (その16)

		
参考例番号	- R <sup>t</sup>	物理恒数等
196		油状物 MS(APCI)311[M+H] <sup>+</sup>
197		油状物 MS(APCI)311[M+H] <sup>+</sup>

Me: メチル基、Et: エチル基

【0359】  
【表155】

第38表 (その17)

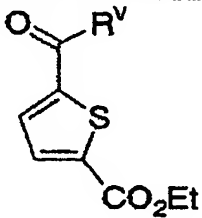
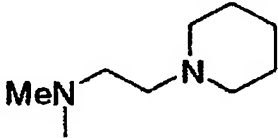

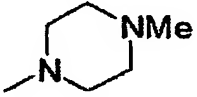
		
参考例番号	- R <sup>u</sup>	物理恒数等
198		油状物 MS(APCI)316[M+H] <sup>+</sup>

Me: メチル基、Et: エチル基

【0360】

【表 156】

第 38 表 (その 18)

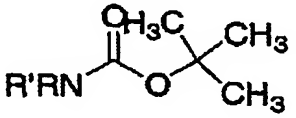
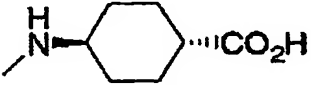
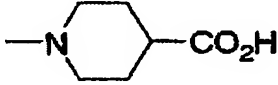
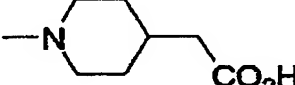
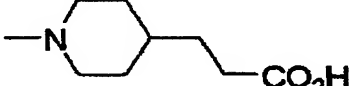
		
参考例番号	R <sup>v</sup>	物理恒数等
199		油状物 MS(APCI)325[M+H] <sup>+</sup>
200		油状物 MS(APCI)286[M+H] <sup>+</sup>
201		油状物 MS(APCI)288[M+H] <sup>+</sup>

Me: メチル基、Et: エチル基

【0361】

【表 157】

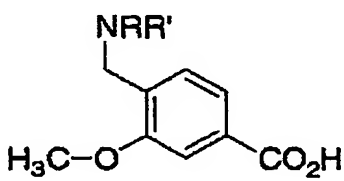
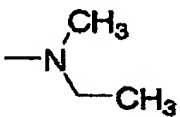
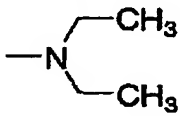
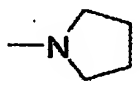
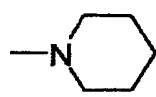
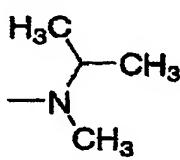
第 38 表 (その 19)

		
参考例番号	-NRR'	物理恒数等
202		アモルファス固体 MS(ESI)242[M-H]-
203		アモルファス固体 MS(ESI)228[M-H]-
204		アモルファス固体 MS(ESI)242[M-H]-
205		アモルファス固体 MS(APCI)256[M-H]-

【0362】

【表158】

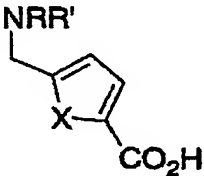
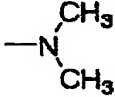
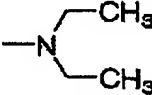
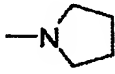
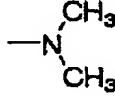
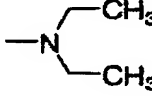
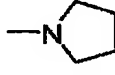
第38表 (その20)

		
参考例番号	-NRR'	物理恒数等
206		アモルファス固体 MS(APCI)224[M+H] <sup>+</sup>
207		アモルファス固体 MS(APCI)238[M+H] <sup>+</sup>
208		アモルファス固体 MS(APCI)236[M+H] <sup>+</sup>
209		アモルファス固体 MS(APCI)250[M+H] <sup>+</sup>
210		アモルファス固体 MS(APCI)238[M+H] <sup>+</sup>

【0363】

【表 159】

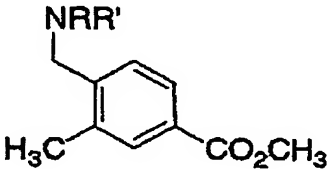
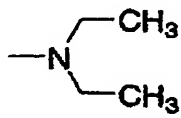
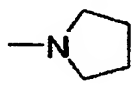
第 38 表 (その 21)

			
参考例番号	-NRR'	X	物理恒数等
211		S	アモルファス固体 MS(APCI)186[M+H] <sup>+</sup>
212		S	アモルファス固体 MS(APCI)214[M+H] <sup>+</sup>
213		S	アモルファス固体 MS(APCI)212[M+H] <sup>+</sup>
214		0	アモルファス固体 MS(APCI)170[M+H] <sup>+</sup>
215		0	アモルファス固体 MS(APCI)198[M+H] <sup>+</sup>
216		0	アモルファス固体 MS(APCI)196[M+H] <sup>+</sup>

【0364】

【表 160】

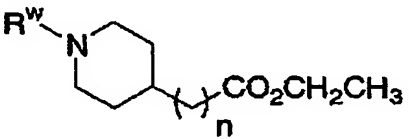
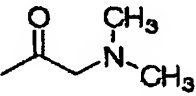
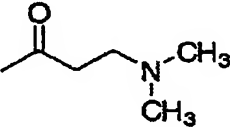
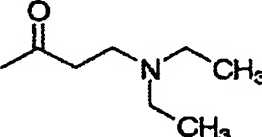
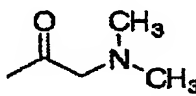
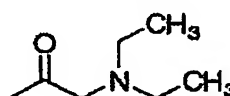

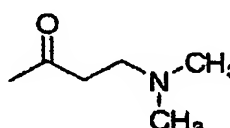
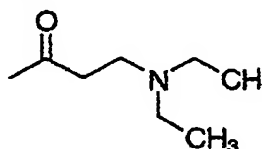
第 38 表 (その 22)

		
参考例番号	-NRR'	物理恒数等
217		アモルファス固体 MS(APCI)236[M+H] <sup>+</sup>
218		アモルファス固体 MS(APCI)234[M+H] <sup>+</sup>

【0365】

【表 161】

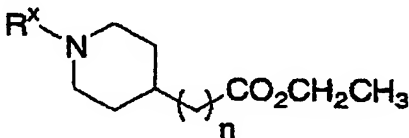
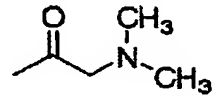
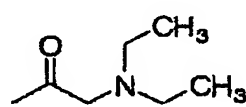
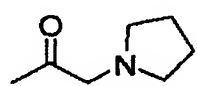
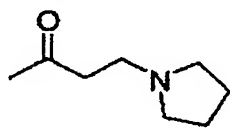
第 38 表 (その 23)

			
参考例番号	R <sup>w</sup>	n	物理恒数等
219		0	油状物 MS(APCI)243[M+H] <sup>+</sup>
220		0	油状物 MS(APCI)257[M+H] <sup>+</sup>
221		0	油状物 MS(APCI)285[M+H] <sup>+</sup>
222		1	油状物 MS(APCI)257[M+H] <sup>+</sup>
223		1	油状物 MS(APCI)285[M+H] <sup>+</sup>
224		1	油状物 MS(APCI)283[M+H] <sup>+</sup>
225		1	油状物 MS(APCI)271[M+H] <sup>+</sup>
226		1	油状物 MS(APCI)299[M+H] <sup>+</sup>

【0366】

【表 162】

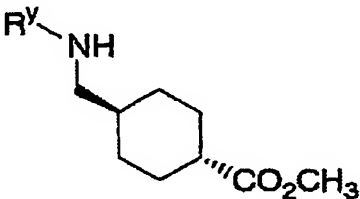
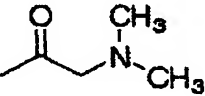
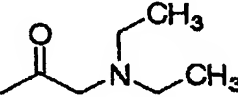
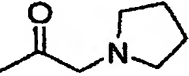
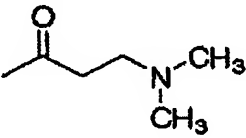
第 38 表 (その 24)

			
参考例番号	R <sup>x</sup>	n	物理恒数等
227		2	油状物 MS(APCI)271[M+H] <sup>+</sup>
228		2	油状物 MS(APCI)299[M+H] <sup>+</sup>
229		2	油状物 MS(APCI)297[M+H] <sup>+</sup>
230		2	油状物 MS(APCI)311[M+H] <sup>+</sup>

【0367】

【表163】

第38表 (その25)

		
参考例番号	- R <sup>y</sup>	物理恒数等
231		アモルファス固体 MS(APCI)257[M+H] <sup>+</sup>
232		アモルファス固体 MS(APCI)285[M+H] <sup>+</sup>
233		アモルファス固体 MS(APCI)283[M+H] <sup>+</sup>
234		油状物 MS(APCI)271[M+H] <sup>+</sup>

## 【0368】

## 参考例235

(1) 1-(カルバモイル)-1-シクロプロパンカルボン酸500mgのテトラヒドロフラン2.0mLに、2Mボラン・ジメチルスルフィド錯体-テトラヒドロフラン溶液7.5mLを滴下し4時間加熱還流する。反応液に10%塩酸を加えた後、更に30分間加熱還流する。反応液を室温まで冷却後、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液中で中和し、ジオキサン10mL、および二炭酸ジ-tert-ブチル1.3gを加え、室温で3時間攪拌する。反応液を酢酸エチルで抽出し、溶媒を減圧留去する。得られる粗生成物をシリカゲルフラッシュカラムクロマトグラフィー(ヘキサン/酢酸エチル=3:1)で精製することにより、1-ヒドロキシメチル-1-(tert-ブトキシカルボニルアミノメチル)シクロプロパン(337mg、収率45%)を黄色油状物として得る。

MS(APCI) m/z; 202 [M+H]<sup>+</sup>。

(2) 前記(1)で得られる化合物337mg、4-ヒドロキシ安息香酸メチル280mg、トリフェニルホスフィン650mgのテトラヒドロフラン3.0mL溶液に、氷冷下、アジカルボン酸ジイソプロピル510mgを滴下後、室温で1晩攪拌する。反応液から溶媒を減圧留去し、得られる粗生成物をNH-シリカゲルフラッシュカラムクロマトグラフィー(ヘキサン/酢酸エチル=3:2)で精製することにより、4-[[1-(tert-ブトキシカルボニルアミノメチル)シクロプロピル]メトキシ]安息香酸メチル(515mg、収率92%)を無色結晶として得る。

MS (APCI)  $m/z$ ; 353  $[M+H]^+$ 。

【0369】

参考例 236

4-フルオロ安息香酸 *tert*-ブチル 300 mg、2-(ジメチルアミノ)エタノール塩酸塩 420 mg、炭酸カリウム 620 mg のジメチルスルホキシド 3.0 mL 懸濁液を、80℃で4時間攪拌する。反応液を水で希釈し、酢酸エチルで抽出後、溶媒を減圧留去する。得られる粗生成物に4規定塩酸-ジオキサン 1.5 mL を加え室温で1晩攪拌する。反応液をエーテルで希釈し、析出物を濾取することにより、4-[2-(ジメチルアミノ)エチルチオ]安息香酸 (380 mg、収率 99%) を無色結晶として得る。

MS (APCI)  $m/z$ ; 226  $[M+H]^+$ 。

【0370】

参考例 237

4-シクロヘキサノンカルボン酸エチル 24 g のメタノール 200 mL 溶液に、-78℃下で水素化ホウ素ナトリウム 2.67 g を加え、同温で1時間攪拌する。水を加えてメタノールを減圧留去後、酢酸エチルで抽出する。有機層を飽和食塩水で洗浄後、硫酸マグネシウムで乾燥し、溶媒を減圧留去する。得られる粗生成物 (4-ヒドロキシシクロプロパンカルボン酸エチル) 20 g の塩化メチレン 200 mL 溶液に、氷冷下、ジイソプロピルエチルアミン 50 mL、クロロメチルメチルエーテル 16 mL を滴下し、室温で1晩攪拌する。反応溶液に水を加え、酢酸エチルで抽出し、溶媒を減圧留去する。得られる粗生成物を、シリカゲルフラッシュカラムクロマトグラフィー (ヘキサン/酢酸エチル=15:1) で精製することにより、トランス-4-(メトキシメトキシ)シクロヘキサノンカルボン酸エチル (12.3 g、収率 40%) を無色油状物として得る。

MS (APCI)  $m/z$ ; 234  $[M+NH_4]^+$ 。

【0371】

参考例 238

トランス-シクロヘキサノール-1, 4-ジカルボン酸モノメチル (参考例 85 (2) で得られる化合物) 14.3 g をテトラヒドロフラン 78 mL に溶解し、アルゴン雰囲気下、-50℃で1.0 M ボラン・テトラヒドロフラン錯体テトラヒドロフラン溶液 100 mL を1時間かけて滴下し、-10℃まで昇温後、さらに1時間攪拌する。氷冷下、反応液に水 160 mL と飽和炭酸水素ナトリウム水溶液 160 mL を加え、酢酸エチル 160 mL で4回抽出し、飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、溶媒を減圧留去する。残渣をシリカゲルカラムフラッシュクロマトグラフィー (クロロホルム/メタノール=20:1) で精製することにより、トランス-4-(ヒドロキシメチル)シクロヘキサノンカルボン酸メチル (13.25 g、収率 100%) を油状物として得る。

MS (APCI)  $m/z$ ; 173  $[M+H]^+$ 。

【0372】

参考例 239

(1) トランス-4-(アミノメチル)シクロヘキサノンカルボン酸メチル塩酸塩 5.86 g とトリエチルアミン 12 mL のクロロホルム 100 mL 溶液に、氷冷下塩化アセチル 2.69 g を滴下し、室温で2時間攪拌する。反応液を水にあげ、クロロホルムで2回抽出し、合わせた抽出液を10%塩酸、飽和食塩水、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、飽和食塩水で順次洗浄した後、無水硫酸ナトリウムで乾燥して減圧濃縮する。得られる粗生成物をシリカゲルカラムフラッシュクロマトグラフィー (ヘキサン/酢酸エチル=1:1~酢酸エチル) で精製することにより、トランス-4-(アセチルアミノメチル)シクロヘキサノンカルボン酸メチル (5.92 g、収率 98%) をアモルファス固体として得る。

MS (APCI)  $m/z$ ; 214  $[M+H]^+$ 。

(2) 上記 (1) で得られる化合物 4.32 g のジメチルホルムアミド 50 mL 溶液に氷冷下、60%油性水素化ナトリウム 1.0 g、ヨウ化メチル 5.91 g とメタノール 5 滴を順次加え、室温で8時間攪拌し、さらに60%油性水素化ナトリウム 430 mg、ヨウ化メチル 1.5 mL、メタノール 2 滴を加えて2時間攪拌する。反応液を水に注ぎ、酢酸

エチルで3回抽出した後、水で2回洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥して減圧濃縮する。得られる粗生成物をシリカゲルカラムフラッシュクロマトグラフィー（ヘキサン／酢酸エチル＝1：2～酢酸エチル）で精製することにより、トランス-4-（N-メチル-N-アセチルアミノメチル）シクロヘキサンカルボン酸メチル（3.04 g、収率66%）を油状物として得る。

MS (APCI)  $m/z$ ; 228 [M+H]<sup>+</sup>。

(3) 上記(2)で得られる化合物3.03 gをメタノール／テトラヒドロフラン混合溶媒中、2規定水酸化ナトリウム14 mLで加水分解する。反応液から溶媒を減圧留去した後、残渣を希塩酸で中和し、クロロホルムで抽出する。抽出液を無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧濃縮する。該粗生成物500 mgを5規定塩酸5 mL中で2日間加熱還流後、反応液を減圧濃縮する。得られる残渣に1規定水酸化ナトリウム水溶液6 mLとジオキサン4 mLとの混合溶媒並びに二炭酸ジ-tert-ブチル1.0 gを加え、室温で12時間攪拌する。反応液を水で希釈し、エーテルで洗浄後、水層を10%クエン酸水溶液で中和し、酢酸エチルで抽出する。抽出液を水、飽和食塩水で順次洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧濃縮することにより、トランス-4-〔N-メチル-N-（tert-ブトキシカルボニル）アミノメチル〕シクロヘキサンカルボン酸（608 mg、収率90%）を油状物として得る。

MS (ESI)  $m/z$ ; 270 [M-H]<sup>-</sup>。

【0373】

参考例240

参考例238で得られる化合物500 mgをイソプロピル-（2-メトキシエチル）アミン689 mgと共に実施例654（1）、（2）と同様に処理することにより、トランス-4-〔N-イソプロピル-N-（2-メトキシエチル）アミノメチル〕シクロヘキサンカルボン酸メチル（445 mg、収率56%）を油状物として得る。

MS (APCI)  $m/z$ ; 272 [M+H]<sup>+</sup>。

【0374】

参考例241

(1) 4-（ベンジルアミノ）安息香酸エチル6.0 gの塩化メチレン60 mL溶液に氷冷下、塩化クロロブチリル3.95 mL、N, N-ジイソプロピルエチルアミン6.14 mLを順次滴下し、12時間攪拌する。反応液をクロロホルムで希釈後、10%塩酸を加えて有機層を分離する。該有機層を水、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、水、飽和食塩水で順次洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、溶媒を減圧留去する。得られる粗精製物をシリカゲルフラッシュクロマトグラフィー（バイオタージ社Flash 75 S、ヘキサン／酢酸エチル＝4：1）で精製することにより、4-〔N-ベンジル-N-（4-クロロブチリル）アミノ〕安息香酸エチル（8.27 g、収率100%）を油状物として得る。

MS (APCI)  $m/z$ ; 360/362 [M+H]<sup>+</sup>。

(2) 上記(1)で得られる化合物1.0 g、ジエチルアミン287  $\mu$ L、ヨウ化ナトリウム417 mgのジメチルスルホキシド2.5 mL溶液を、アルゴン雰囲気下で100℃、1日間攪拌する。反応液を室温まで冷却後、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、クロロホルムで2回抽出し、減圧濃縮する。得られる粗生成物をNHシリカゲルフラッシュクロマトグラフィー（ヘキサン／酢酸エチル＝4：1）で精製することにより、4-〔N-ベンジル-N-〔4-（ジエチルアミノ）ブチリル〕アミノ〕安息香酸エチル（280 mg、収率25%）を油状物として得る。

MS (APCI)  $m/z$ ; 397 [M+H]<sup>+</sup>。

【0375】

参考例242

氷冷、アルゴン雰囲気下、3, 4-ジヒドロキシ安息香酸エチル500 mg、N, N-ジメチルエタノールアミン565  $\mu$ L、トリフェニルホスフィン1.51 gの塩化メチレン20 mL混合液にアゾジカルボン酸ジイソプロピル1.37 mLを滴下する。反応液を室温まで昇温し、1日間攪拌する。反応液を酢酸エチルで希釈し、水で洗浄した後、塩基

性化合物を酢酸エチル層から10%塩酸で水層に抽出する。水層を炭酸水素ナトリウムで中和し、クロロホルム/メタノール/テトラヒドロフラン=4:1:1混合溶媒で2回抽出し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧濃縮する。得られる粗生成物をNHシリカゲルフラッシュクロマトグラフィー（ヘキサン/酢酸エチル=1:1〜クロロホルム/メタノール=19:1）で精製することにより、4-[2-(ジメチルアミノ)エトキシ]-3-ヒドロキシ安息香酸エチル(240mg、収率35%)を油状物として得る。

MS (APCI) m/z; 254 [M+H]<sup>+</sup>。

【0376】

参考例 243

4-アミノ安息香酸エチル10g、4-(ジメチルアミノ)ベンズアルデヒド9.0gの塩化メチレン200mL混合液に、氷冷下、トリアセトキシ水素化ホウ素ナトリウム18.9g、酢酸3.47mLを順次加え、室温で2日間攪拌する。反応液に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加えて中和後、クロロホルムで2回抽出し、減圧濃縮する。得られる粗生成物をヘキサン/酢酸エチル中粉碎することにより、4-[4-(ジメチルアミノ)ベンジルアミノ]安息香酸エチル(11.6g、収率64%)を粉末固体として得る。

MS (APCI) m/z; 299 [M+H]<sup>+</sup>。

【0377】

参考例 244

(1) 4-(プロモメチル)ベンズアルデヒド15.9g、(1-エトキシカルボニルエチリデン)トリフェニルホスホラン29gのクロロホルム290mL混合液を12時間加熱還流し、室温に放冷後濃縮してシリカゲルクロマトグラフィー（クロロホルム）で精製することにより、3-[4-(プロモメチル)フェニル]-2-メチルアクリル酸エチル(18mg、収率79%)を油状物として得る。

(2) ピロリジン0.89g、炭酸カリウム1.38gの水10mL溶液に、上記(1)で得られる化合物2.83gのテトラヒドロフラン5mL溶液を滴下し、室温で一晩攪拌する。反応液を酢酸エチルで希釈し、水洗後、無水硫酸ナトリウムで乾燥した後、減圧濃縮する。得られる粗生成物をエーテルに溶解して不溶物を濾去後、シュウ酸0.9gを加え、生じた沈殿を濾取して2-メチル-3-[4-[(1-ピロリジニル)メチル]フェニル]アクリル酸エチルヘミシュウ酸塩(2.67g、収率84%)を固体として得る。

(3) 上記(2)で得られた化合物2.2gを酢酸エチル/10%炭酸カリウム水溶液で処理した後、酢酸エチル層を減圧濃縮する。残渣をメタノール10mLに溶解し、水酸化カリウム1.38gを加えて50℃で5時間攪拌する。室温に放冷後、エタノール5mLを加え、析出晶を濾取することにより2-メチル-3-[4-[(1-ピロリジニル)メチル]フェニル]アクリル酸カリウム(1.65g、収率83%)を固体として得る。

M. p.; 268℃ (分解)。

【0378】

参考例 245

(1) 4-(プロモメチル)安息香酸メチル500mgをテトラヒドロフラン5mLに溶解し、シクロペンチルアミン929mgを加えて、室温で3時間攪拌する。クロロホルム5mLで希釈し、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液5mLを加えて攪拌し、有機層を分離する。再度、クロロホルムで抽出し、分離した有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥後、ろ過し濃縮する。得られる残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（n-ヘキサン/酢酸エチル=9:1〜5:5）で精製し、4-(シクロペンチルアミノメチル)安息香酸メチル(469mg、収率92%)を無色油状物として得る。

MS (APCI) m/z; 234 (M+H)<sup>+</sup>。

(2) 上記(1)で得られる化合物480mgを参考例89(2)と同様に処理することにより、4-[(N-シクロペンチル-N-メチルアミノ)メチル]安息香酸メチル(420mg、収率83%)を無色油状物として得る。

MS (APCI) m/z; 248 (M+H)<sup>+</sup>。

【0379】

## 参考例 246

(1) 対応化合物を参考例 107 (1) と同様に処理することにより、4-[[3-(ジメチルアミノ)-2, 2-ジメチルプロピル] アミノ] 安息香酸 *tert*-ブチルを得る。

(2) 上記 (1) で得られる化合物 500 mg を、参考例 89 (2) と同様に処理することにより 4-[[N-[3-(ジメチルアミノ)-2, 2-ジメチルプロピル]-N-エチルアミノ] 安息香酸 *tert*-ブチル (468 mg, 収率 85%) を無色油状物として得る。

MS (APCI)  $m/z$ ; 335 (M+H)<sup>+</sup>。

【0380】

## 参考例 247

(1) トランス-4-アミノシクロヘキサンカルボン酸メチル (参考例 86 (1) で得られる化合物) 1.00 g を参考例 89 (2) と同様に処理し、次いで、得られる生成物を参考例 81 (1) と同様に処理することにより、トランス-4-[[N-(*tert*-ブトキシカルボニル)-N-エチルアミノ] シクロヘキサンカルボン酸メチル (258.4 mg, 収率 14%) を無色油状物として得る。

MS (APCI)  $m/z$ ; 303 (M+NH<sub>4</sub>)<sup>+</sup>。

【0381】

## 参考例 248

(1) マロノニトリル 28.2 g のメタノール 30 mL 溶液にアセトイン 25 g のメタノール 30 mL 懸濁液を加え、氷冷下 (内温 10℃) ジエチルアミン 11 mL を滴下した後、室温で 3 時間攪拌する。反応液を 300 mL の氷冷水に注ぎ、析出晶をろ取することにより、2-アミノ-4, 5-ジメチル-3-フロニトリル (28.91 g, 75%) を無色結晶として得る。

(2) 上記 (1) で得られる化合物 13.6 g を塩化メチレン 200 mL に溶解し、ピペリジン 18.9 g を加えた後、氷冷下、クロロオキシ酢酸エチル 16.3 g の塩化メチレン 200 mL 溶液を滴下し、該混合物を 0℃ で 1 時間 30 分攪拌する。反応液をクロロホルム 100 mL で希釈後、水 300 mL を加えて攪拌し、有機層を分離する。再度、クロロホルムで抽出し、有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、ろ過し濃縮する。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (クロロホルム/酢酸エチル=9:1) で精製することにより、[(3-シアノ-4, 5-ジメチルフラン-2-イル) アミノ] オキシ酢酸エチル (17 g, 収率 72%) を無色粉末として得る。アルゴン雰囲気下、蟻酸 30 mL と無水酢酸 30 mL を混合し、60℃ で 2 時間攪拌する。該混合液に上記で得られた [(3-シアノ-4, 5-ジメチルフラン-2-イル) アミノ] オキシ酢酸エチル 7.07 g を加え、14 時間還流攪拌する。反応液を濃縮し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (クロロホルム/酢酸エチル=9:1~クロロホルム/メタノール=19:1) で精製することにより、5, 6-ジメチル-4-オキソ-3, 4-ジヒドロフロ [2, 3-d] ピリミジン-2-カルボン酸エチル (4.30 g, 収率 61%) を無色粉末として得る。

M. p. 180~182℃。

(3) 上記 (2) で得られる化合物 2.36 g を N, N-ジメチルホルムアミド 60 mL に溶解し、ジメチルアミノエチルクロリド・塩酸塩 2.16 g と炭酸カリウム 4.14 g を加え、60℃ で 14 時間攪拌する。反応液をクロロホルム 50 mL で希釈後、水 70 mL を加えて攪拌し、有機層を分離する。再度、クロロホルムで抽出し、有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、ろ過し濃縮する。得られる残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (クロロホルム/酢酸エチル/メタノール=6:2:1) で精製する。得られる生成物を実施例 5 (2) と同様に処理することにより、4-[2-(ジメチルアミノ) エトキシ]-5, 6-ジメチルフロ [2, 3-d] ピリミジン-2-カルボン酸エチル・フマル酸塩 (780 mg, 収率 18%) を無色粉末として得る。

M. p. 173~174℃。

(4) 上記(3)で得られる化合物 1.44 g をエタノール 20 mL に溶解し、2 規定水酸化ナトリウム水溶液 2.34 mL を加え、室温で 2 時間攪拌する。反応液を濃縮し、得られる残渣にジエチルエーテルを加え、析出晶をろ取する。得られた結晶を逆相カラムクロマトグラフィー (HP-20, 水/メタノール=1:0~1:1) にて精製することにより、4-[2-(ジメチルアミノ)エトキシ]-5,6-ジメチルフロ[2,3-d]ピリミジン-2-カルボン酸 (970 mg、収率 74%) を無色粉末として得る。

M. p. 179~180℃。

【0382】

参考例 249

(1) 5-ヒドロキシ-2-(ヒドロキシメチル)-4H-ピラノン 1 g を N, N-ジメチルホルムアミド 20 mL に溶解し、炭酸カリウム 1.95 g とプロモ酢酸 tert-ブチル 1.37 g を加え、室温で 16 時間攪拌する。反応液をテトラヒドロフラン 10 mL で希釈後、水と飽和食塩水を加えて攪拌し、有機層を分離する。再度、テトラヒドロフランで抽出し、有機層を再度飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、ろ過し濃縮する。得られる残渣をジエチルエーテルで洗浄し、ろ取することにより、[[6-(ヒドロキシメチル)-4-オキソ-4H-ピラン-3-イル]オキシ]酢酸 tert-ブチル (1.49 g、収率 88%) を無色粉末として得る。

MS (ESI) m/z; 257 (M+H)<sup>+</sup>

M. p. 90~92℃。

(2) 上記(1)で得られる化合物 50 g を塩化メチレン 600 mL に溶解し、デスマーチン過ヨウ素酸 [1,1,1-トリス(アセチルオキシ)-1,1-ジヒドロ-1,2-ベンゾヨードキソール-3(1H)-オン] 91.04 g を加え、室温で 5 日間攪拌する。反応液をセライトでろ過し、酢酸エチルで抽出する。抽出液をろ過後、ろ液を濃縮する。得られる残渣をジエチルエーテルで洗浄し、ろ取することにより、[(6-ホルミル-4-オキソ-4H-ピラン-3-イル)オキシ]酢酸 tert-ブチル (17.1 g、収率 34.5%) を褐色粉末として得る。

(3) 上記(2)で得られる化合物 2.0 g を実施例 6 と同様に処理することにより、[[4-オキソ-6-[(1-ピロリジニル)メチル]-4H-ピラン-3-イル]オキシ]酢酸 tert-ブチル (1.06 g、収率 44%) を黄色粉末として得る。

MS (ESI) m/z; 310 (M+H)<sup>+</sup>

M. p. 93~94℃。

(4) 上記(3)で得られる化合物 700 mg を塩化メチレン 5 mL に溶解し、0℃でトリフルオロ酢酸 2.5 mL を加え、室温で 24 時間攪拌する。反応液を濃縮し、酢酸エチルと水を加えて攪拌し、水層を分離する。再度、酢酸エチルで洗浄し、水層を凍結乾燥することにより、[[4-オキソ-6-[(1-ピロリジニル)メチル]-4H-ピラン-3-イル]オキシ]酢酸 (820 mg、収率 99%) を無色粉末として得る。

MS (ESI) m/z; 254 (M+H)<sup>+</sup>。

【0383】

参考例 250

(1) 参考例 249 (2) で得られる化合物 12 g をトルエンに溶解し、(1-メトキシカルボニルメチリデン)トリフェニルホスホラン 17.36 g を加え、60℃で 3 時間攪拌する。反応液を濃縮し、得られる粗生成物をシリカゲルフラッシュクロマトグラフィー (ヘキサン/酢酸エチル=1:1) で精製することにより、[2-[(1E)-2-(メトキシカルボニル)ビニル]-4-オキソ-4H-ピラン-3-イル]オキシ酢酸 tert-ブチル (10.99 g、収率 75%) を無色結晶として得る。MS (ESI) m/z; 311 (M+H)<sup>+</sup>

M. p. 115~116℃。

(2) 上記(1)で得られる化合物 8.83 g をテトラヒドロフラン 100 mL に溶解し、水 100 mL 及び 2 規定水酸化ナトリウム水溶液 20.1 mL を加え、室温で 4 時間攪拌する。0℃にて、反応液に塩酸 23 mL を徐々に加えた後、濃縮する。得られる粗生成

物 1. 0 g を N, N-ジメチルホルムアミド 7 mL に溶解し、N-メチルモルホリン 3 mL 及びポリリン酸 3. 9 mL を加え、室温で 4 日間撹拌する。反応液を酢酸エチルで希釈し、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液と飽和食塩水を加え撹拌し、有機層を分離する。再度、酢酸エチルで抽出し、有機層を飽和食塩水で洗浄する。有機層を硫酸マグネシウムで乾燥し、ろ過後、ろ液を濃縮する。得られる粗生成物をシリカゲルフラッシュクロマトグラフィー（クロロホルム／メタノール＝19：1）で精製することにより、[2-[(1E)-2-[(4-メチルピペラジン-1-イル)カルボニル]ビニル]-4-オキソ-4H-ピラン-3-イル]オキシ酢酸 tert-ブチル (450 mg、収率 35%) を黄色結晶として得る。

MS (ESI) m/z ; 379 (M+H)<sup>+</sup>

M. p. 124~125℃。

(3) 上記(2)で得られる化合物 390 mg を塩化メチレン 5 mL に溶解し、0℃にてトリフルオロ酢酸 2 mL を加え、室温で 5 時間撹拌する。反応液を濃縮し、水を加え、凍結乾燥することにより、[2-[(1E)-2-[(4-メチルピペラジン-1-イル)カルボニル]ビニル]-4-オキソ-4H-ピラン-3-イル]オキシ酢酸 (330 mg、収率 73%) を無色粉末として得る。

MS (ESI) m/z ; 323 (M+H)<sup>+</sup>。

#### 【0384】

##### 参考例 251

(1) 4-フルオロ-3-メチル安息香酸 tert-ブチル 4 g を参考例 1 (1) と同様に処理することにより、4-[[2-(ジメチルアミノ)エチル]アミノ]-3-メチル安息香酸 tert-ブチル (1. 3 g、収率 24%) を油状物として得る。

MS (APCI) m/z ; 279 [M+H]<sup>+</sup>。

(2) 上記(1)で得られる化合物 1. 3 g のジオキサン 5 mL の溶液に 4 規定塩酸-ジオキサン溶液 5 mL、5 規定塩酸 3 mL を加え、60℃にて 10 分間撹拌する。反応液を室温に冷却後、溶媒を減圧留去し、残渣を水に溶解して凍結乾燥することにより、4-[[2-(ジメチルアミノ)エチル]アミノ]-3-メチル安息香酸・2塩酸塩 (1. 35 g、収率 98%) をアモルファス固体として得る。

MS (APCI) m/z ; 223 [M+H]<sup>+</sup>。

#### 【0385】

##### 参考例 252

(1) 4, 4, 4-トリフルオロアセト酢酸エチル 23. 1 g、尿素 7. 54 g、オルトギ酸エチル 18. 6 g の混合物をアルゴン雰囲気下、130℃にて 1. 5 時間撹拌する。反応液にキシレン 100 mL を加え、140℃で 17 時間撹拌する。反応液から溶媒を減圧留去し、残渣をメタノールで希釈し、活性炭粉末処理後、溶媒を減圧留去し、ジイソプロピルエーテルにて結晶化することにより、2-ヒドロキシ-4-トリフルオロメチル-5-ピリミジンカルボン酸エチル (20. 3 g、収率 69%) を得る。

MS (ESI) m/z : 235 [M-H]<sup>-</sup>。

(2) 上記(1)で得られる化合物 5. 0 g のオキシ塩化リン 30 mL の溶液を 2 時間加熱還流する。反応液を濃縮後、氷水中に注ぎ、クロロホルムで抽出する。抽出液を飽和食塩水で洗浄後、硫酸ナトリウムで乾燥し、溶媒を減圧留去する。得られる粗生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（ヘキサン／酢酸エチル＝5：1）で精製することにより、2-クロロ-4-トリフルオロメチル-5-ピリミジンカルボン酸エチル (4. 3 g、収率 80%) を油状物として得る。

MS (GC-EI) m/z : 254 [M<sup>+</sup>]。

(3) 上記(2)で得られる化合物 500 mg のテトラヒドロフラン 3 mL の溶液にアルゴン雰囲気下 N, N, N'-トリメチルエチレンジアミン 421 mg のテトラヒドロフラン 2 mL 溶液を加え、室温で 1 時間撹拌する。反応液を酢酸エチルで希釈し、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、水、飽和食塩水で順次洗浄後、硫酸ナトリウムで乾燥し、溶媒を減圧留去する。得られる粗生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（クロロホルム／

メタノール=100:0~50:1)で精製することにより、2-[N-メチル-N-(2-(ジメチルアミノ)エチル)アミノ]-4-トリフルオロメチル-5-ピリミジンカルボン酸エチル(540mg、収率77%)を油状物として得る。  
MS (APCI) m/z; 321 [M+H]<sup>+</sup>。

【0386】

参考例 253

参考例 86 (1) で得られる化合物 500mg の 1, 2-ジクロロエタン 10mL の溶液に氷冷下、トリエチルアミン 665 $\mu$ L、プロピオンアルデヒド 688 $\mu$ L、水素化トリアセトキシホウ素ナトリウム 1.68g、酢酸 546 $\mu$ L を加え、室温で 3 日間攪拌する。反応液をクロロホルムで希釈し、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、クロロホルムで抽出する。溶媒を減圧留去し、残渣のクロロホルム 6mL 溶液に氷冷下二炭酸ジ-tert-ブチル 690mg のクロロホルム 2mL の溶液を加え、室温で 2 時間攪拌する。反応液を減圧留去後、得られる粗生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (クロロホルム/メタノール=100:0~90:10) で精製することにより、トランス-4-(ジプロピルアミノ)シクロヘキサンカルボン酸メチル (600mg、収率78%) を油状物として得る。

MS (APCI) m/z; 242 [M+H]<sup>+</sup>。

【0387】

参考例 254

(1) 4-(3-ヒドロキシ-1-プロピニル)安息香酸メチル 2g のメタノール 32mL の溶液に Lindlar 触媒 238mg を加え、水素雰囲気下室温で 18 時間攪拌する。Lindlar 触媒 90mg を加え、1 時間攪拌後不溶物をセライトろ過し、ろ液を減圧濃縮する。得られる粗生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン/酢酸エチル=100:0~50:50) で精製することにより、4-(3-ヒドロキシ-1-プロピニル)安息香酸メチル (1.5g、収率75%) をアモルファス固体として得る。  
MS (APCI) m/z; 175 [M+H-H<sub>2</sub>O]<sup>+</sup>。

(2) 上記 (1) で得られる化合物 200mg のテトラヒドロフラン 4mL の溶液に氷冷下、トリエチルアミン 218 $\mu$ L、塩化メタンスルホン 105 $\mu$ L を加え、30 分間攪拌する。反応液を酢酸エチルで希釈し、10%クエン酸水溶液を加え、酢酸エチルで抽出する。水、飽和食塩水で順次洗浄後、硫酸ナトリウムで乾燥し、溶媒を減圧留去する。得られる粗生成物 (4-(3-メチルスルホンオキシ-1-プロピニル)安息香酸メチル) のジメチルホルムアミド 2mL 溶液に、2Mジメチルアミン-テトラヒドロフラン溶液 2mL を加え、室温で 2 日間攪拌する。反応液を酢酸エチルで希釈し、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液にて洗浄後、溶媒を減圧留去する。得られる粗生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (クロロホルム/メタノール=100:0~90:10) で精製することにより、4-[3-(ジメチルアミノ)-1-プロピニル]安息香酸メチル (198mg、収率87%) を油状物として得る。

MS (APCI) m/z; 220 [M+H]<sup>+</sup>。

【0388】

参考例 255

4-(3-トリシロキシプロピル)安息香酸メチル 500mg のジメチルホルムアミド 3mL の溶液に 2Mジメチルアミン-テトラヒドロフラン溶液 2.2mL を加え、50℃で 15 時間攪拌する。反応液を酢酸エチルで希釈し、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液で洗浄後、溶媒を減圧留去する。得られる粗生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (クロロホルム/メタノール=100:0~90:10) で精製することにより、4-[3-(ジメチルアミノ)プロピル]安息香酸メチル (357mg、収率100%) を油状物として得る。

MS (APCI) m/z; 222 [M+H]<sup>+</sup>。

【0389】

参考例 256

4-(3-ヒドロキシ-1-プロピニル)安息香酸メチルを参考例254(2)と同様に処理することにより4-[3-(1-ピロリジニル)-1-プロピニル]安息香酸メチル(463mg、収率91%)を油状物として得る。

MS (APCI)  $m/z$ ; 244  $[M+H]^+$ 。

【0390】

参考例257

4-フルオロ安息香酸tert-ブチルを参考例251と同様に処理することにより4-[2-(ジメチルアミノ)エチル]アミノ安息香酸・2塩酸塩をアモルファス固体として得る。

MS (AF)  $m/z$ ; 209  $[M+H]^+$ 。

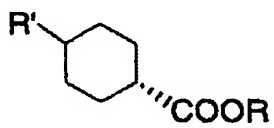

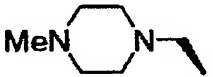
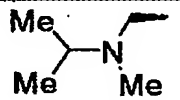


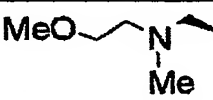
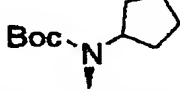
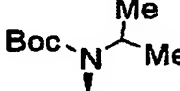
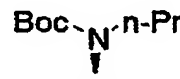
参考例258~303

対応化合物を前記参考例記載のいずれかと同様に、もしくはこれらを適宜組合わせた方法で処理することにより、下記第39表記載の化合物を得る。

【0391】

【表 164】

第 39 表 (その 1)

			
参考例番号	R'	R	物理恒数等
258*		H	アモルファス固体 MS(APCI) 198 [M+H] <sup>+</sup>
259		Me	油状物 MS(APCI) 255 [M+H] <sup>+</sup>
260		Me	油状物 MS(APCI) 228 [M+H] <sup>+</sup>
261		Me	油状物 MS(APCI) 226 [M+H] <sup>+</sup>
262		Me	油状物 MS(APCI) 228 [M+H] <sup>+</sup>
263		Me	油状物 MS(APCI) 244 [M+H] <sup>+</sup>
264		Me	アモルファス固体 MS(APCI) 326 [M+H] <sup>+</sup>
265		Me	アモルファス固体 MS(APCI) 300 [M+H] <sup>+</sup>
266		Me	アモルファス固体 MS(APCI) 300 [M+H] <sup>+</sup>

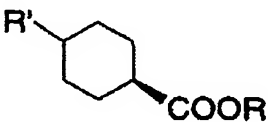

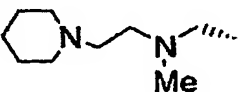
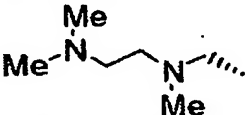
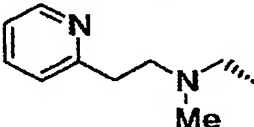
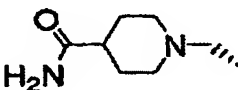
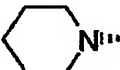
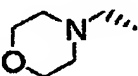
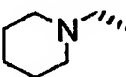
\*: 塩酸塩

Me: メチル基、Et: エチル基、n-Pr: n-プロピル基、  
Boc: tert-ブトキシカルボニル基

【0392】

【表 165】

第 39 表 (その 2)

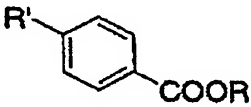
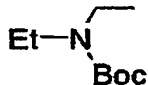
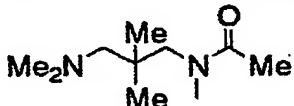
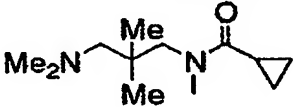
			
参考例番号	R'	R	物理恒数等
267		Me	油状物 MS(APCI) 269 [M+H] <sup>+</sup>
268		Me	油状物 MS(APCI) 297 [M+H] <sup>+</sup>
269		Me	油状物 MS(APCI) 257 [M+H] <sup>+</sup>
270		Me	油状物 MS(APCI) 291 [M+H] <sup>+</sup>
271		Me	アモルファス固体 MS(APCI) 283 [M+H] <sup>+</sup>
272		Me	アモルファス固体 MS(APCI) 226 [M+H] <sup>+</sup>
273		Me	油状物 MS(APCI) 242 [M+H] <sup>+</sup>
274		Me	油状物 MS(APCI) 240 [M+H] <sup>+</sup>

Me: メチル基

【0393】

【表 166】

第 39 表 (その 3)

			
参考例番号	R'	R	物理恒数等
275		Me	アモルファス固体 MS(APCI) 294 [M+H] <sup>+</sup>
276		t-Bu	アモルファス固体 MS(APCI) 349 [M+H] <sup>+</sup>
277		t-Bu	アモルファス固体 MS(APCI) 375 [M+H] <sup>+</sup>

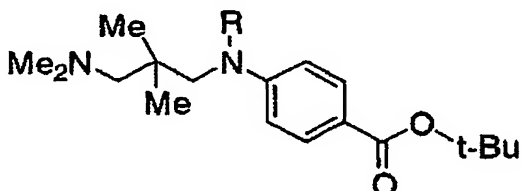
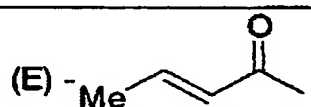
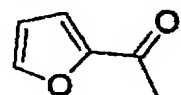
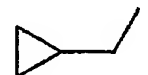
\*: 塩酸塩

Me: メチル基、Et: エチル基、t-Bu: tert-ブチル基、  
Boc: tert-ブトキシカルボニル基

【0394】

【表 167】

第 39 表 (その 4)

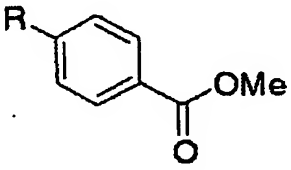
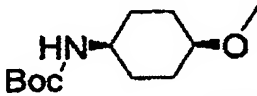
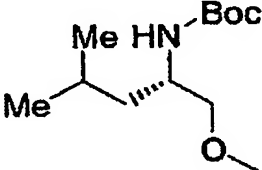

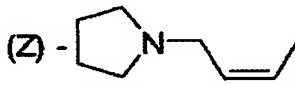

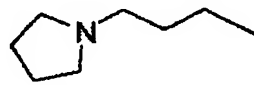

		
参考例番号	R	物理恒数等
278		アモルファス固体 MS(APCI) 375 [M+H] <sup>+</sup>
279		アモルファス固体 MS(APCI) 401 [M+H] <sup>+</sup>
280		アモルファス固体 MS(APCI) 361 [M+H] <sup>+</sup>
281	n-Pr	アモルファス固体 MS(APCI) 349 [M+H] <sup>+</sup>
282	i-Bu	アモルファス固体 MS(APCI) 363 [M+H] <sup>+</sup>

Me: メチル基、Et: エチル基、n-Pr: n-プロピル基、  
i-Bu: イソブチル基、t-Bu: tert-ブチル基

【0395】

【表 168】

第 39 表 (その 5)

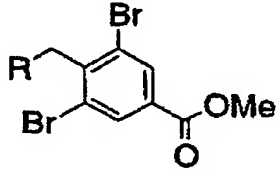
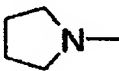
		
参考例番号	R	物理恒数等
283		褐色油状物 MS(APCI) 367 [M+NH <sub>4</sub> ] <sup>+</sup>
284		褐色油状物 MS(APCI) 369 [M+NH <sub>4</sub> ] <sup>+</sup>
285		アモルファス固体 MS(APCI) 248 [M+H] <sup>+</sup>
286		アモルファス固体 MS(APCI) 246 [M+H] <sup>+</sup>
287		アモルファス固体 MS(APCI) 250 [M+H] <sup>+</sup>
288		アモルファス固体 MS(APCI) 248 [M+H] <sup>+</sup>
289		アモルファス固体 MS(APCI) 208 [M+H] <sup>+</sup>

Me: メチル基、Et: エチル基、  
Boc: tert-ブトキシカルボニル基

【0396】

【表169】

第39表 (その6)

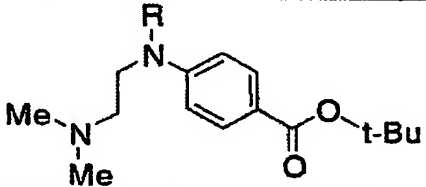
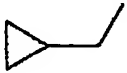
		
参考例番号	R	物理恒数等
290	Me <sub>2</sub> N-	アモルファス固体 MS(APCI) 350 / 352 [M+H] <sup>+</sup>
291	Et <sub>2</sub> N-	アモルファス固体 MS(APCI) 378 / 380 [M+H] <sup>+</sup>
292	 N-	アモルファス固体 MS(APCI) 376 / 378 [M+H] <sup>+</sup>

Me: メチル基、Et: エチル基

【0397】

【表170】

第39表 (その7)

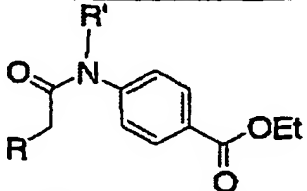
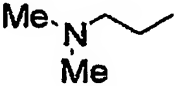
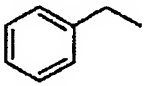

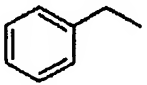
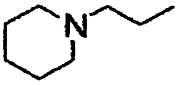
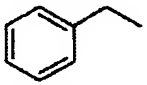
		
参考例番号	R	物理恒数等
293		アモルファス固体 MS(APCI) 319 [M+H] <sup>+</sup>
294	Me	アモルファス固体 MS(APCI) 279 [M+H] <sup>+</sup>
295	Et	アモルファス固体 MS(APCI) 293 [M+H] <sup>+</sup>

Me: メチル基、Et: エチル基

【0398】

【表 171】

第 39 表 (その 8)

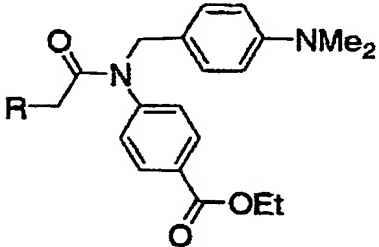



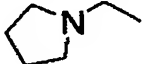
			
参考例番号	R	R'	物理恒数等
296	Et <sub>2</sub> N-	Me	アモルファス固体 MS(APCI) 293 [M+H] <sup>+</sup>
297			アモルファス固体 MS(APCI) 369 [M+H] <sup>+</sup>
298			アモルファス固体 MS(APCI) 395 [M+H] <sup>+</sup>
299			油状物 MS(APCI) 409 [M+H] <sup>+</sup>

Me: メチル基、Et: エチル基

【0399】

【表 172】

第 39 表 (その 9)

		
参考例番号	R	物理恒数等
300		油状物 MS(APCI) 410 [M+H] <sup>+</sup>
301		油状物 MS(APCI) 426 [M+H] <sup>+</sup>
302		油状物 MS(APCI) 398 [M+H] <sup>+</sup>
303		油状物 MS(APCI) 424 [M+H] <sup>+</sup>

Me: メチル基、Et: エチル基

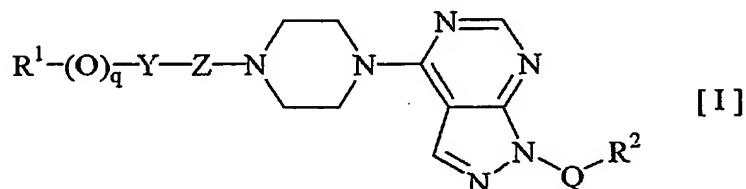
【書類名】 要約書

【要約】

【課題】 優れた SKチャネル遮断作用を有し、医薬として有用な新規な新規ピラゾロピリミジン化合物およびその製法を提供する。

【解決手段】 一般式 [I] :

【化 1】



(式中、 $R^1$  は、

- (A) 置換されたアリール基、
- (B) 置換されていてもよい含窒素脂肪族複素単環式基、
- (C) 置換されていてもよいアミノ基、
- (D) 置換されたシクロ低級アルキル基または
- (E) 置換されたヘテロアリール基、

$R^2$  は、

- (a) 置換されていてもよいアリール基又は
- (b) 置換されていてもよいヘテロアリール基、

Yは単結合手、低級アルキレン基又は低級アルケニレン基、

Zは $-CO-$ 又は $-CH_2-$ で示される基、

Qは低級アルキレン基、

qは0又は1を表す)

で示される化合物又はその薬理的に許容し得る塩。

【選択図】 なし

認定・付加情報

特許出願の番号	特願 2003-385399
受付番号	50301889267
書類名	特許願
担当官	第五担当上席 0094
作成日	平成15年11月17日

<認定情報・付加情報>

【提出日】 平成15年11月14日



特願 2 0 0 3 - 3 8 5 3 9 9

出 願 人 履 歴 情 報

識別番号

[ 0 0 0 0 0 2 9 5 6 ]

1. 変更年月日

1 9 9 0 年 9 月 2 0 日

[変更理由]

新規登録

住 所

大阪府大阪市中央区道修町 3 丁目 2 番 1 0 号

氏 名

田辺製薬株式会社